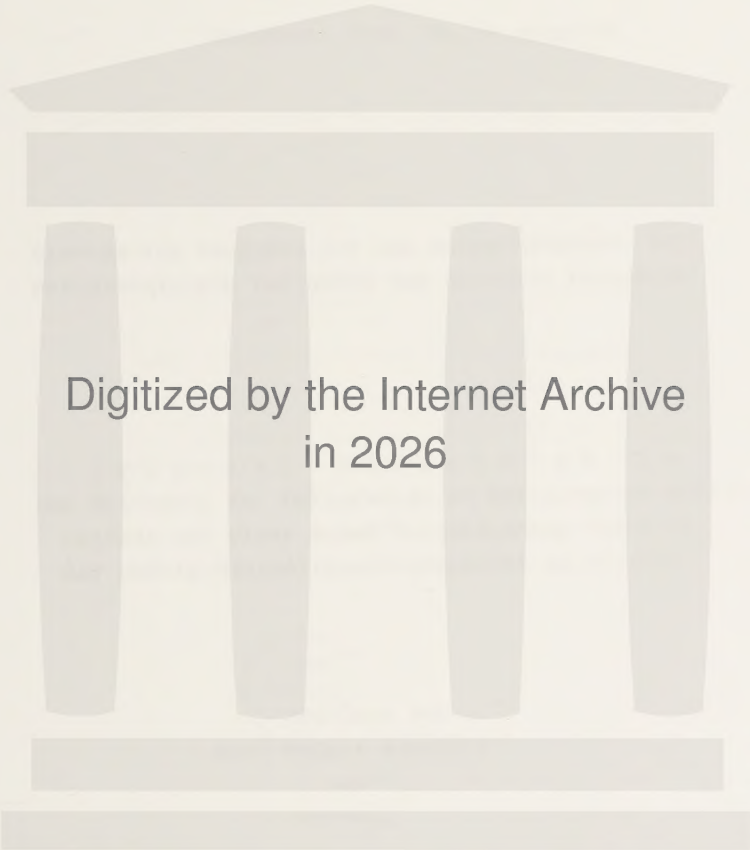


**EINFLUSS VON CLONIDIN AUF DAS WACHSTUMS-
HORMON BEI PSYCHIATRISCHEN PATIENTEN
UND GESUNDEN PROBANDEN**

Hans Thomas Schröder

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551902_0055

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

EINFLUß VON CLONIDIN AUF DAS WACHSTUMSHORMON BEI
PSYCHIATRISCHEN PATIENTEN UND GESUNDEN PROBANDEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans Thomas Schröder
aus
Werdohl

München 1980

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Matussek

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippus

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 10. 80



Meinen Eltern in großer Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1.	EINLEITUNG	Seite
1.1	Einführung in die Depressionsforschung	4
1.2	Wachstumshormon (HGH)	5
1.2.1.	Chemie und Stoffwechsel	5
1.2.2.	Lokalisation und Wirkungsweise der HGH-Regulationssysteme	7
1.2.3.	Physiologische Regulation des Wachstumshormons	11
1.2.4.	Pharmakologische Stimulation und Suppression der Wachstumssekretion	16
1.2.5.	Untersuchungen bei psychiatrischen Patienten	24
1.3.	Dopamin-Beta-Hydroxylase (DBH)	30
1.4.	Fragestellung der Untersuchung	35
2.	METHODIK	36
2.1.	Probanden	36
2.2.	Patienten	39
2.3.	Versuchsablauf	50
2.4.	Verarbeitung der Blutproben	52
2.5.	Bestimmung der Blutglucosekonzentration	53
2.6.	Bestimmung des Wachstumshormons (HGH)	53
2.7.	Bestimmung der Dopamin-Beta-Hydroxylase (DBH)	55
2.8.	Bestimmung des Noradrenalins (NA)	56
2.9.	Bestimmung der Freien Fettsäuren (FFS)	57
2.10.	Bestimmung des Clonidin-Plasmaspiegels	58
2.11.	Statistische Auswertungen	58

	Seite
3. ERGEBNISSE	59
3.1. Beschreibung des Untersuchungsgutes	59
3.2. Einzel- und Mittelwertsverläufe des Wachstumshormons	59
3.3. Wachstumshormonsekretion und Altersabhängigkeit	70
3.4. Wachstumshormonsekretion und Menstruationszyklus	72
3.5. Wachstumshormon im Vergleich mit klinischen und physiologischen Befunden	75
3.5.1. Wachstumshormon und subjektives Befinden	75
3.5.2. Wachstumshormon und psychopathologischer Befund	75
3.5.3. Wachstumshormon und Blutdruckverhalten	75
3.5.4. Wachstumshormon und Pulsverhalten	77
3.5.5. Wachstumshormon und Alkoholkonsum	77
3.5.6. Wachstumshormon und Nikotin	81
3.5.7. Wachstumshormon und Blutglucose	81
3.5.8. Wachstumshormon und Serumspiegel der Freien Fettsäuren (FFS)	82
3.5.9. Wachstumshormon und Clonidin-plasmaspiegel	84
3.6. DBH bei Probanden und Patienten	84
3.7. Mittel- und Einzelwertverläufe von NA	86
3.7.1. Zusammenhang zwischen NA und HGH	86
3.7.2. Zusammenhang zwischen NA und MAO	90
3.7.3. Zusammenhang zwischen NA und Blutdruckverhalten	91

4.	DISKUSSION	Seite 93
4.1.	Wachstumshormonsekretion nach Stimulation bei Patienten und Probanden	93
4.1.1.	Wachstumshormon und Östrogen- bzw. Altersabhängigkeit	97
4.1.2.	Wachstumshormon und Stress	100
4.1.3.	Wachstumshormon und Nikotin	102
4.1.4.	Wachstumshormon und Alkohol	102
4.1.5.	Wachstumshormon und Medikamente	103
4.1.6.	Wechselwirkung zwischen Wachstums- hormon und subjektivem Befinden sowie Serumspiegel der Freien Fettsäuren (FFS)	104
4.1.7.	Wachstumshormon und Clonidin- plasamspiegel	104
4.2.	Dopamin-Beta-Hydroxylase-Aktivität bei Probanden und Patienten	105
4.3.	Noradrenalin-Sekretion bei Probanden und Patienten	106
4.4	Mono-Amin-Oxydase bei Patienten und Probanden (MAO)	107
5.	ZUSAMMENFASSUNG	109
6.	LITERATUR	111

1. E I N L E I T U N G

1.1 Einführung in die Depressionsforschung

Seit Jahrzehnten ist die biologische Psychiatrie bemüht, spezifische Stoffwechselstörungen bei Psychosen nachzuweisen. Dabei wurde auf dem Gebiet der Depressionsforschung ein wichtiger Fortschritt durch folgende Beobachtung erzielt: Man fand, daß bei der Bluthochdruckbehandlung mit Reserpin bei einem Teil der Patienten depressive Zustände auftraten, die von einer echten endogenen Depression in ihrer Symptomatologie nicht zu unterscheiden waren. Von den Arbeitsgruppen Brodie et al. und Carlsson et al. konnte tierexperimentell gezeigt werden, daß Reserpingaben zu einer Verarmung der biogenen Amine (Serotonin, Dopamin und Noradrenalin) in den Nervenendigungen führen. Diese Amine besitzen aber als Überträgersubstanzen an den Nervenspalten - den Synapsen - für die Erregungsfortleitung eine wichtige Funktion.

Da die durch Reserpin hervorgerufenen Nebenwirkungen wie Sedation, Temperaturabfall u.a.m. durch antidepressiv wirkende Medikamente aufgehoben werden, nahm man einen Mangel dieser Amine im ZNS bei der Depression an. Diese Überlegungen fanden in zwei für weitere Forschungen bedeutenden Hypothesen ihren Ausdruck, die von verschiedenen Autoren unabhängig von einander formuliert wurden: Einmal war dies die Katecholaminhypothese (20, 183, 119), wobei Everett und Toman 1959 (44) erstmals auf die mögliche Bedeutung einer Störung im Katecholaminstoffwechsel hingewiesen hatten.

Dem stellten andere Autoren etwas später die Serotoninhypothese gegenüber (33, 98, 149). Eine große Anzahl weiterer Forschungen in den folgenden Jahren wurden auf Vorkommen und Verhalten unter verschiedenen Testbedingungen der im Aminstoffwechsel beteiligten Substanzen ausgerichtet.

Dazu gehörten Autopsien ebenso wie Liquor-, Blut- und Urinuntersuchungen. Die hier bei depressiven Patienten gewonnenen Ergebnisse ließen leider nicht so eindeutige Aussagen zu, wie man sich erhofft hatte.

So war es denn für die biologische Psychiatrie insgesamt ebenso wie für die Depressionsforschung im besonderen ein wichtiger Ansatz für weitere Untersuchungen, als man begann, mit neuroendokrinologischen Methoden den Funktionsstörungen bei Psychosen näher zu kommen. Es konnten hierbei Erkenntnisse in den letzten Jahren gewonnen werden, so daß wir heute einige Neuronensysteme im Gehirn kennen, die an der Hypophysensekretion beteiligt sind. Mit spezifischen Stimulationstesten ist es nun möglich, die Freisetzung bestimmter Hypophysenhormone anzuregen und die Serumspiegel mit Hilfe radioimmunologischer Analysen zu bestimmen. Damit kann aber die Funktionsfähigkeit der an der Hormonausschüttung beteiligten Neuronensysteme am lebenden Patienten direkt getestet werden, wobei das Hauptaugenmerk der neuralen Synapse gilt, deren mangelnde Funktion als wesentliches neurochemisches Korrelat in der Psychose angesehen wird. Hierbei stehen im Mittelpunkt des Interesses Untersuchungen des Hypothalamus - Hypophysen - Nebennierenrinden - und des Hypothalamus - Hypophysen - Wachstumshormon - Systems (Übersicht 26).

Die hier im folgenden dargestellten Untersuchungen konzentrierten sich auf das Letztere, wobei das Wachstumshormon den wesentlichen Parameter darstellte. Auf dieses soll nun zunächst näher eingegangen werden.

1.2 Wachstumshormon (HGH)

1.2.1. Chemie und Stoffwechsel

Das Wachstumshormon wird in spezifischen sogenannten Alpha-Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Elektronenmikroskopische Untersuchungen machen seine Speicherung in

speziellen intrazellulär gelegenen, azidophilen Sekretionsgranula wahrscheinlich. Chemisch ist das ein einkettiges Polypeptid aus 190 Aminosäureresten mit einem Molekulargewicht von 21.500. Die Hypophyse des Erwachsenen enthält etwa 5 - 15 mg entsprechend 4 - 10 Gewichtsprozenten.

Nach Abgabe in die venöse Blutbahn zirkuliert das Wachstumshormon in ungebundener Form im Plasma. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 17 - 45 Minuten; die Plasmaclearance liegt bei 203 Litern pro Tag und m^2 Körperoberfläche und erfolgt vorwiegend durch die Leber (23).

Vielfältige Stoffwechselwirkungen zeichnen das Wachstumshormon aus, wobei ihm im Gegensatz zu anderen tropen Hormonen wie etwa Thyreotropes Releasing-Hormon, ein spezielles Zielorgan fehlt. Im wesentlichen wirkt es zum Insulin antagonistisch, das heißt, es stimuliert die Aufnahme von Aminosäuren in die Zelle, fördert die Proteinsynthese und führt zu einer positiven Stickstoffbilanz. Durch Hemmung der Aufnahme von Glucose und Fettsäuren in Muskel- und Fettgewebe resultiert eine verminderte Kohlenhydrattoleranz. Zusätzlich werden Lipolyse im Fettgewebe und Ketogenese gefördert, während im Elektrolytstoffwechsel eine positive Bilanz von Natrium-Chlorid- und Calciumionen u.a. vorherrscht (36). Direkt beeinflusst es das Wachstum wohl nicht, jedoch induziert es in der Leber (vielleicht auch in der Niere) die Bildung des Hormons Somatomedin (=Sulfation factor), welches den Einbau von Schwefel ins Knorpelgewebe und damit das Knorpelwachstum im allgemeinen beschleunigt (36).

Alle Stoffwechselwirkungen werden unter Zwischenschaltung von Desoxyribonucleinsäure - Ribonucleinsäure - Proteinsyntheseübertragungsmechanismen ausgeübt, wobei keine Aktivierung des cyclischen AMP (= Adenosinmonophosphat) bildenden Enzyms Adenylcyclase erfolgt (114).

1.2.2. Lokalisation und Wirkungsweise der Wachstumshormon-Regulationssysteme

Auf Grund von hypothalamischen Läsionen oder Beobachtungen bei Durchtrennung des Hypophysenstiels, wonach die HGH-Plasmaspiegel erheblich sanken und die Sekretion durch verschiedene Stimuli nicht mehr anregbar war, konnte auf eine regulatorische Funktion dieser Gebiete in bezug auf das Wachstumshormon geschlossen werden. Entsprechende Ergebnisse fanden sich bei einer Reihe von Tierversuchen (56, 1, 16) sowie am Menschen (92). Experimentell gesetzte Läsionen im Tierversuch im Bereich der Eminentia mediana und der medio-basalen Hypothalamusregion blockierten beim Affen die insulininduzierte (1) oder die stressvermittelte (17) Wachstumshormonsekretion. Andererseits bewirkten Läsionen des Nucleus ventromedialis im Hypothalamus bei jungen weiblichen Ratten einen Abfall von Hypophysen- und Plasma-Wachstumshormon-Spiegel ebenso wie eine Wachstumsretardation (55). In diesem Falle ließ sich sogar eine Korrelation zwischen Größe der Schädigung und HGH-Verhalten aufzeigen. Läsionen außerhalb des Nucleus ventromedialis oder des Nucleus arcuatus hatten keinen Wachstumshormon-Abfall zur Folge (116). Die Hypothese nach der im medio-basalen Hypothalamus wichtige Regulationssysteme des Wachstumshormons lokalisiert seien, wurde auch durch elektrische Stimulationsversuche an narkotisierten Ratten gestützt. Uni- und bilaterale Stimulationen in diesem Bereich lösten innerhalb weniger Minuten HGH-Anstiege aus, während andere hypothalamische Bezirke keine Reaktion aufwiesen (55, 56, 108).

Diese und weitere Untersuchungen scheinen auf spezifische anatomische Strukturen für die individuelle Regulation von Hypophysenvorderlappenhormonen und insbesondere des HGHs hinzuweisen. Martin diskutiert ein System von Tubero-infundibulären-peptidergen Neuronen im Hypothalamus und verweist dabei auf den anatomischen Nachweis entsprechender Zellen (115, 109). Als neurochemisches Korrelat für die

Regulation des HGHs nimmt man heute einen Dualismus zwischen einem Releasing-hormone (GRH) und einem Inhibiting-hormone (GIH) an. Dabei vermutet man eine Lokalisation des GRH im Nucleus arcuatus (114, 57). Durch radioimmunologische Untersuchungen ließen sich große Konzentrationen von GIH im Nucleus arcuatus und ventromedialis sowie in der Eminentia mediana des Hypothalamus nachweisen (201, 143). Beträchtliche Konzentrationen fanden sich aber auch in der Area praeoptica, wodurch neurophysiologische Untersuchungen von Martin an Ratten, denen zufolge elektrische Stimulation dieser Region eine Hemmung der HGH-Sekretion bewirkte, eine Erklärung finden.

Nun hatten aber auch Beobachtungen, daß Schlaf und Stress einen erheblichen Einfluß auf die HGH-Sekretion ausüben (s.u.) ebenfalls an eine extrahypothalamische Lokalisation dieser Steuerungshormone im limbischen System denken lassen.

Zumindest an der Ratte sind Verbindungssysteme zwischen Hippocampus und Nucleus arcuatus (Tractus corticohypothalamicus medialis) einerseits und dem Nucleus amygdalae und dem Nucleus ventromedialis (Stria terminalis) andererseits nachgewiesen, wobei bekanntlich Hippocampus und Nucleus amygdalae limbische Strukturen darstellen. Elektrische Stimulation dieser Gebiete erzeugte bei Reizung von Hippocampus und Nucleus amygdalae basolateralis eine prompte HGH-Ausschüttung, während die Anregung des Nucleus amygdalae corticomedialis einen Abfall des HGH-Plasmaspiegels vergleichbar dem nach präoptischer Reizung zur Folge hatte (108, 114, 110). In der Tat fand man auch in der Amygdalae GIH-Konzentrationen (115).

Bei elektrischen Reizungen zeigten noch andere Gebiete des Gehirns Einflüsse auf die HGH-Plasmakonzentration, wie z.B. der Locus coeruleus oder die Raphe nuclei (110). In der selben Arbeit zeigte aber Martin auch, daß alle diese Einflüsse auf das HGH über den mediobasalen Hypothalamus als Schaltstation zu verlaufen scheinen, da beidseitige Läsion desselben vor Reizung deren Wirkung aufhebt.

Um zu verdeutlichen, wie kompliziert gerade topische Zuordnungen in diesem Zusammenhang zu sein scheinen, sei erwähnt, daß GIH auch noch im Cortex cerebri, Thalamus, Cerebellum und Hirnstamm u.a. nachgewiesen wurde (201, 143), während GRH sogar in Lungentumorgewebe vorhanden war (8). Betrachten wir jedoch nochmals die im Tierversuch enge Verschaltung zwischen Hypothalamus und limbischen System, so wird bei Kenntnis der mannigfaltigen Aufgaben dieser Gebiete für psycho-physische Vorgänge bereits deutlich, wenn man ähnliche neuroanatomische und neurophysiologische Zusammenhänge auch für den Menschen postulierte, wie die Regulation des HGH zu erfolgen scheint. Als schwierig stellte sich auch die chemische Isolierung der beiden Steuerungshormone GRH und GIH heraus. Beim GRH gelang es bis heute nicht, die Molekularstruktur aufzuklären. Zwar war es Schally et al. gelungen (177, 178), ein Dekapeptid aus dem Hypothalamus des Schweines mit HGH stimulierender Wirkung zu isolieren, jedoch konnten spätere Untersuchungen mit radioimmunologischen Methoden dieses Ergebnis nicht bestätigen (88, 179). Eine Reihe Versuche mit extrahiertem Material wurde durchgeführt, wobei Reichlin positive Resultate in einigen Fällen auf die Kontamination des Extraktes mit dem Peptidhormon Vasopressin zurückführt (155), das als Stimulator der HGH - Ausschüttung gilt, während Martin eine Beimengung von TRH (Thyreotropes Releasing-Hormone), das in vitro und bei Akromegalen HGH stimuliert, für denkbar hält (115, 24, 199). Trotz weiterer Versuche gelang es nur teilweise gereinigtes GRH-Material von Hypothalamusfragmenten des Schweines zu gewinnen, das in vitro mittels Radioimmunassay an Hypophysenkulturen getestet wurde, ohne daß seine Struktur bisher bekannt wäre (115). Mehr Erfolg war jedoch beim GIH zu verzeichnen. Strukturchemisch ist das GIH oder Somatostatin ein Tetradecapeptid (14). Seine Fähigkeit, die HGH-Sekretion zu hemmen, kann auf Grund verschiedener Arbeiten als belegt angesehen werden.

(Versuche an Ratten nach pharmakologischer oder elektrischer Stimulation: 15, 111, 112 u.a.).

Am Menschen verhindert es den HGH-Spiegelanstieg nach Stimulation u.a. durch L-Dopa oder insulin-induzierte Hypoglykämie (70). Seine Wirkung setzt bei Infusionen prompt ein, seine Wirkdauer ist aber wegen der Halbwertszeit von weniger als 5 Minuten im Plasma nur kurz. Nach Absetzen der Infusion kommt es bei verschiedenen Spezies zu einer überschießenden HGH-Sekretion (postinhibitorischer Rebound-Effekt. 70, 113), der auch an der isolierten Hypophyse nachgewiesen werden konnte (24). Hieran entspannt sich die Frage, ob die physiologische Regulation des HGH überhaupt ein Releasing-hormone erfordere, was Martin klar bejaht, da er die überwiegende hypothalamische Kontrolle der HGH-Sekretion für stimulatorisch ansieht (115). Offen war zunächst auch die Frage, ob ein Rückkoppelungsmechanismus zwischen HGH-Spiegel und HGH-Sekretion bestehe (Short-Loop-Feedback). Langzeitbeobachtungen z.B. bei Applikationen von HGH deuteten darauf hin. Im Kurzzeitversuch war festzustellen, daß eine stimulierte HGH-Sekretion eine erneute Anhebung der Sekretion bei folgendem Reiz zu verhindern vermag. Dies zeigten Hagen et al. (69) mit physischem Stress als erstem und Arginininfusion als zweitem Stimulus am Menschen. Abrams (1) und ebenso Hagen (69) erhielten ähnliche Ergebnisse mit Arginin- oder Insulininfusion nach vorheriger HGH-Gabe. Martin diskutiert in diesem Zusammenhang, ob nicht Somatomedin das Substrat der Rückkoppelung darstelle. In jedem Falle hält er für wahrscheinlich, daß akute Schwankungen in der HGH-Sekretion durch akute neurale Einflüsse vermittelt werden, während seiner Meinung nach das Ausmaß der Sekretion durch die Höhe des HGH- oder des Somatomedinspiegels bestimmt wird (115).

Von besonderer Wichtigkeit in diesem Zusammenhang ist der Einfluß der Monoamine Dopamin, Noradrenalin und Serotonin, von deren Bedeutung für die Regulation der Hypophysenhormone heute ausgegangen wird, auf die Steuerung der HGH-Sekretion (114, 212). Diese vermutlichen Neurotransmitter sind in hohen Konzentrationen in medio-basalen Hypothalamus vorhanden (114). Mit Hilfe von Fluoreszenztechniken gewann man genauere Einsichten über ihre Lokalisation (85). In der selben Arbeit wurde berichtet, daß 10-15% der Neuronen des Nucleus caudatus der Ratte katecholaminerg (Dopamin oder Noradrenalin enthaltend) seien. In der neurovaskulären Zone der Eminentia mediana fanden sich elektronenmikroskopisch Axone, die in ihren Endigungen Granula mit für Katecholaminspeichergranula typischem Aussehen enthielten. Wahrscheinlich enden sie im Hypothalamus, möglicherweise an der GRH-Zelle, wie Garver et al. postulieren (57). Die zahlreichen Untersuchungen mit Substanzen, die diese Neurone beeinflussen dürften und in denen von ausgeprägten Effekten auf die HGH-Ausschüttung berichtet wurde, fänden so eine Erklärung. Hiervon wird im weiteren noch die Rede sein, jedoch ist dieses Modell sicher stark vereinfacht.

1.2.3. Physiologische Regulation des Wachstumshormons

Unter diesem Aspekt wird auf vorwiegend nicht-pharmakologische Untersuchungen eingegangen und diese den pharmakologischen gegenübergestellt, eine Trennung allerdings, die nicht an allen Stellen streng eingehalten werden kann. Die Betrachtung physiologischer Regulationen setzt die Kenntnis des Basisspiegels voraus. Dieser beträgt beim Neugeborenen 30-180 ng pro Mililiter und fällt dann in den folgenden Wochen auf Erwachsenenwerte von zumeist 1.5 ng. Diese Werte stellen aber keine Konstanten dar, vielmehr finden sich beim Menschen spontane Anstiege bis zu 40-60 ng/ml, wobei die Spitzen in den ersten Nachtschlafstunden (195, 47) vorkommen. Dabei scheinen Häufigkeit und Höhe

dieser Spontansekretionen teilweise alterskorreliert zu sein, denn sowohl Finkelstein et al. sowie Parker und Rossman fanden eine Häufigkeitszunahme der Spontansekretionen beim Übergang von der frühen Pubertät zur Adoleszenz im 24 Stundenintervall mit erheblich absolut erhöhter Sekretionsmenge (47, 141). Andererseits verwiesen Carlsson et al. (24) auf bei einigen über 50-jährigen Probanden ausbleibenden HGH-Anstiegen im Tiefschlaf, der allgemein als kräftiger Stimulus gilt. Dudl et al. (37) glauben aber nicht daß letzterer Befund unbedingt für eine altersverminderte Sekretionsreserve sprechen müsse, sondern nehmen eine erhebliche Einflußnahme der Fettgewebsmasse, deren relative Zunahme mit dem Alter bei relativer Abnahme des übrigen Gewebes als sicher gilt (136), als wahrscheinlicheren Grund an. Daß Adipositas einen bedeutenden Einfluß auf die HGH-Sekretion ausübt, wurde bereits früher beschrieben (187, 153). In der Tat fanden Dudl et al. eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen HGH-Maximalspiegel nach Stimulation mit der Aminosäure Arginin und der Adipositasausprägung.

Welche Faktoren nun aber diese scheinbar spontanen HGH-Spitzen bedingen, wird noch diskutiert. Spitz et al. haben verschiedene Berichte, wonach Schlaf, körperliche Aktivität, Stress und Glucoseabfall nach Nahrungsaufnahme diese Fluktuationen bedingen sollen, kritisch gesichtet und als vielfach nicht zutreffend erachtet (188). Einflüsse durch Glucose, Aminosäuren und Freie Fettsäuren hält Reichlin im physiologischen Bereich als Erklärung nicht für ausreichend, wobei er anstelle der Glucosehomöostase als gewichtigem HGH-Regulans vorrangig Einflüsse von Schlaf, psychologischem Stress, körperlicher Aktivität und zufälligen Anstiegen nebst Glucoseabfall nach Mahlzeiten postuliert (155). Verstärkt werden die Tagesspitzen allerdings

durch Schlafen am Tage und Hungern (1, 115), wobei andererseits aber Hypoglykämie die nächtlichen Anstiege gar nicht und die Tagesspitzen nur vorübergehend zu unterdrücken vermag (59, 142). Martin glaubt auf Grund dieser Ergebnisse und des Sekretionsprofiles mit steilen Anstiegen und Abfällen an eine primäre Aktivierung der HGH-Sekretion durch primär neurale Einflüsse (115). Die oben angeführten Zusammenhänge der Regulation mit physiologischen Geschehnissen bedürfen aber im folgenden noch einiger Erklärungen.

Daß HGH im Serum durch Nachtschlaf ansteigt, hatte Quabbe angeführt (150) und Takahashi hatte eine Korrelation zum sogenannten Slow-wave-Schlaf (Schlafstufe 3-4) angenommen (195). Tatsache ist, daß die stärkste Sekretion in den ersten zwei Nachtstunden erfolgt, wo ein vorwiegendes EEG-Muster der genannten Stufen feststellbar ist, und daß diese Korrelation schlafgebunden und nicht tageszeitlich bedingt sein dürfte, da Verlegung der Schlafphasen selbst in den Tag hinein bei entsprechendem Schlafstadium eine Verlegung der HGH-Spitze verursacht (115). Auf Grund vieler Arbeiten ist aber an einer Slow-wave-Schlaf Korrelation mit HGH-Maxima zu zweifeln (115).

Physischer Stress als Stimulus der HGH-Sekretion wurde nahezu zur gleichen Zeit beschrieben wie die in gleicher Richtung wirksame insulininduzierte Hypoglykämie (81). In der Literatur der folgenden Jahre konnte man nachfolgend weitere Hinweise auf die zuverlässig die HGH-Sekretion stimulierende Wirkung körperlicher Aktivität finden (161, 176). Lin und Tucci jedoch konnten diese Beobachtungen anhand ihrer Versuche nicht bestätigen (99). Diese und auch die vorausgehenden Untersuchungen fanden aber durch Sutton und Lazarus eine kritische Wertung (192). Beide kritisierten die im Gegensatz zu pharmakologischen Untersuchungen mangelnde Quantifizierung, hier von Dauer und Ausmaß der körperlichen Aktivität, sowie die demzufolge unzureichenden

Abnahmezeiten der Blutproben. Aus diesen Gründen könnten allgemein negative Ergebnisse bei Verwendung körperlicher Belastung als Stimulus entstanden sein. In der selben Arbeit berichten die Autoren von Fahrradergometeruntersuchungen an 8 jungen gesunden Männern zwischen 21 und 24 Jahren mit Belastungen bei 300, 600 und 900 kpm/min über 20 Minuten. Sutton und Lazarus fanden dabei eine Korrelation zwischen HGH-Ausschüttung und Belastungsgrad, wobei die Sekretionsspitzen zumeist 5-15 Minuten nach Belastungsende lagen. Wie bereits angedeutet, spielt neben der Intensität aber auch die Dauer der Belastung eine wesentliche Rolle, worauf die Autoren besonders hinweisen. Sutton et al. hatten bereits früher darauf hingewiesen, daß die Belastungsstärke mehr als 75% der maximalen Sauerstoffaufnahme des betreffenden Probanden betragen und dabei länger als 10 Minuten andauern müsse (193).

Wie in diesem Zusammenhang Berichte von HGH-Anstiegen nach Gefäßpunktion (32), Autounfall (176) oder Elektroschock (196) zu werten sind, erscheint problematisch. Diese Ergebnisse könnten im Lichte verschiedener Arbeiten gesehen werden, die sich mit dem Einfluß psychischen Stresses auf die HGH-Sekretion beschäftigten. Bei zehn Medizinstudenten zeigte vor dem Examen nur der ängstlichste einen deutlich höheren HGH-Spiegel als am Kontrolltag (176). Andererseits beobachteten Greenwood und Landon bei einem gesunden Medizinstudenten nach Injektion einer unter dem Hinweis verabreichten Kochsalzinjektion, diese enthalte Insulin und werde schwere Hypoglykämiesymptome verursachen, einen deutlichen Anstieg der HGH-Sekretion (65). Diese Berichte werden aber auch durch Arbeiten von Powell et al. gestützt, die bei Kindern mit emotionaler Deprivation Wachstumsverzögerung und reduzierte HGH-Stimulierbarkeit durch Hypoglykämie beobachteten, wobei beide Auswirkungen durch Herstellen einer positiveren Umgebung aufgehoben wurden (147, 148, 87). Greene et al. fanden bei Herzkatheteruntersuchungen

erhöhte HGH-Werte bei solchen Patienten, die sich durch mangelndes Engagement beim Gespräch mit den Ärzten nicht von ihrer Angst ablenken ließen (64). Brown und Reichlin glauben, daß psychischer Stress als Modulator der HGH-Sekretion außer Diskussion steht (16). An gleicher Stelle betonen sie aber, daß metabolische Einflüsse - wie etwa Anstieg des Blutglucosespiegels - keine Erklärung hierfür zu geben scheinen und daher eine getrennte Regulation des HGHs für metabolisch und durch Stress induzierte Reaktionen vorliegen könnten.

Zwei wesentliche physiologische Faktoren üben neben den oben bereits erwähnten, einen wesentlichen modulierenden Einfluß auf die HGH-Ausschüttung aus: das Geschlecht und der Menstruationszyklus. Merimee et al. hatten bereits 1969 berichtet, daß Frauen nach Arginininfusionen (127) eine größere mittlere HGH-Ausschüttung zeigten als Männer. Dieses Ergebnis überprüften Merimee und Fineberg in einer weiteren Studie unter Verwendung von insulin-induzierter Hypoglykämie als Stimulator (126). Bei Abfall des Blutglucosespiegels zwischen 10-20 mg% zeigte sich bei beiden Geschlechtern kein signifikanter HGH-Anstieg.

Betrug der Abfall des Glucosespiegels hingegen mehr als 40 mg%, so war der Anstieg des HGH-Spiegels bei beiden Geschlechtern signifikant, ohne jedoch wesentlich von einander abzuweichen. In mittleren Bereichen des Glucoseabfalls von 20 - 30 mg% allerdings unterschieden sich beide Geschlechter hinsichtlich ihrer HGH-Sekretion deutlich voneinander. Männer schütteten im Mittel ca. 6 ng/ml aus, während Frauen in der Zyklusmitte um 17 ng/ml sezernierten im Unterschied zu Frauen während der Menstruation, deren mittlerer Maximalwert um 7 ng/ml lag. Bei Untersuchungen mit Arginin als Stimulator fanden die Autoren andererseits ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen Probandinnen in

verschiedenen Zyklusabschnitten, wobei Frauen am Menstruationstermin erheblich weniger HGH ausschütteten als in Zyklusmitte oder gegen Ende vor der Blutung. Dies wird erklärlich durch die Östrogenkonzentration im Körper, da der Menstruationstermin als Östrogenarmer Zyklusabschnitt gilt, Östrogen aber die HGH-Sekretion moduliert, was möglicherweise durch Sensibilisierung der Kontrollzentren geschieht (126). Vermutlich ist ein Antagonismus zwischen HGH und Östrogenen ein wichtiger Homöostasefaktor während des Zyklusablaufes.

1.2.4. Pharmakologische Stimulation und Suppression der Wachstumshormon-Sekretion

In diesem Abschnitt wird von Untersuchungen berichtet, in denen von außen Substanzen zwecks Stimulation oder Suppression der HGH-Ausschüttung zugeführt wurden. Verschiedene Stoffe hiervon dienten zur Überprüfung physiologischer Mechanismen und wurden bereits oben angeführt.

Die Bedeutung des Blutglucosespiegels für die Steuerung der HGH-Sekretion wurde bereits oben erwähnt. Dabei zeigen - wie berichtet - physiologische Schwankungen modulierende Einflüsse, wie z.B. supprimierend die postprandiale Hypoglykämie oder stimulierend Fasten (61). Andererseits ist von Interesse, daß ältere Testpersonen gegenüber jüngeren erhöhte Nüchternblutzuckerspiegel besitzen. Dies ist nicht neu und wurde durch Dudl et al. bestätigt (37). Dabei scheinen jedoch nach Meinung dieser Autoren keine Beziehungen zwischen erhöhten Nüchternwerten und verminderter HGH-Ausschüttung nach Stimulation (hier mit Arginin) zu bestehen. Ein häufig angewandter Stimulationstest stellt die durch Insulingabe erzeugte Hypoglykämie dar, wobei zumeist 0,1 IU/kg Körpergewicht injiziert werden (57, 151). Diskussionsgegenstand ist aber die Höhe des zur HGH-Stimulation notwendigen Blutglucoseabfalls. Auf die Beobachtungen von Merimee und Fineberg wurde bereits oben verwiesen. Glick hatte als notwendigen Minimalabfall 30 mg% postuliert (58), wobei andererseits Greenwood et al. bei Kontrollen eine zunehmende HGH-Sekretion relativ zur Hypoglykämie bis zum Blutzuckerspiegelabfall auf 30 mg% zeigen konnten (65).

Diese Schwellenwerte sind wohl heute allgemein akzeptiert.

Umgekehrt können Glucoseinfusionen die HGH-Sekretion nach Stimulation mit Arginin (21) oder Körperübungen (81) unterdrücken, nicht jedoch nach einer ersten vermehrten HGH-Ausschüttung durch Reduktion der Freien Fettsäuren im Plasma einen zweiten Anstieg verhindern (151, 152). Die benutzten Glucosemengen betragen zumeist 150 mg/min als Infusion über einige Stunden (151, 152).

Die Frage nach der Regulation der HGH-Sekretion in Abhängigkeit vom Blutglucosespiegel konnte durch die Arbeiten von Himsworth et al. einer Beantwortung nicht näher gebracht werden, indem die Autoren bei Rhesusaffen 2-deoxy-D-Glucose entlang des Nucleus ventromedialis im Hypothalamus injizierten, was zu einem Enzymblock mit nachfolgender zentraler Hypoglykämie führt. Bei diesen Versuchen trat bei fehlender Änderung des peripheren Blutzuckerspiegels ein deutlicher HGH-Sekretionsanstieg auf (79), nicht jedoch bei Injektionen an anderer Stelle im Gehirn. Garver et al. postulieren auf Grund dieser und weiterer Untersuchungen mit Erzeugung gezielter Läsionen im Hirn von Versuchstieren eine für Änderungen der lokalen Glucosekonzentration sensible Rezeptorzelle, die an den GHRF-Neuron endet und diese bei Hypoglykämie stimuliert (57).

Auf bestehende Zusammenhänge zwischen Plasmaspiegel der Freien Fettsäuren und HGH-Sekretion hatten Irie et al. (84) und Blackard et al. (11) hingewiesen. Irie et al. beobachteten nach i.v. Gabe von Nicotinsäure - einer vermutlich durch Induktion des cyclischen AMPs antilipämisch wirkenden Substanz - einen Abfall des Plasmaspiegels der Freien Fettsäuren und im Gefolge nach einer Latenz von 2 Stunden eine verstärkte HGH-Sekretion. Andererseits fand die Gruppe um Blackard eine Suppression der durch insulininduzierte Hypoglykämie stimulierten HGH-Ausschüttung nach Anhebung des Plasmaspiegels

der Freien Fettsäuren. Die Erklärung von Tsushima et al., daß ein akuter Mangel energiereicher Substrate in Form Freier Fettsäuren im Hypothalamus als Stimulus der HGH-Sekretion diene, konnten die Arbeiten von Quabbe et al. nicht unterstützen (200, 151, 152), wobei dies insbesondere für jene These der ersten Gruppe gilt, derzufolge FFS und Glucose als energiereiche Substrate einander ersetzen können. Letztgenannte Autoren konnten den HGH-Anstieg nach Abfall des FFS-Plasmaspiegels unter Nicotinsäureinfusion bestätigen, wobei die Länge der FFS-Suppression positiv mit der HGH-Sekretion korrelierte. Auch Glucoseinfusionen vermochten selbst in höheren Konzentrationen (bei 650 mg/min) die HGH-Sekretionssteigerung nicht völlig zu unterdrücken, was aber mit einer Lipidlösung gelang. Andererseits war die HGH-Sekretion nach Stimulation durch insulininduzierte Hypoglykämie mit Lipidinfusionen und in geringem Maße durch Noradrenalininfusionen supprimierbar. Die Autoren vermuten eine negative Rückkoppelungsschleife zwischen FFS-Plasmaspiegel und HGH-Regulation, die aber nur für subakute Konzentrationsänderungen der FFS Bedeutung besitzt. Sie schließen aus ihren Untersuchungen, daß Glucose und FFS einander nicht in der Regulation des HGHs ersetzen können. Die Arbeiten von Hunter et al. (81) und Hansen (72) vermögen dies zu stützen, da mittels Körperübungen induzierte HGH-Anstiege - wobei dies eher einen Energiemangelzustand bedeutet - wohl durch Glucose aber nicht durch Lipidinfusionen unterdrückbar sind. Neben Kohlenhydrat - und Lipidmetabolismus beeinflusst auch der Proteinstoffwechsel die HGH-Sekretion. Die Infusion verschiedener Aminosäuren - wie Arginin, Leucin und Lysin - verursacht eine vermehrte HGH-Ausschüttung (16, 115). Die Aminosäure Arginin wird häufig als Stimulator benutzt. Dabei wurde oben schon auf die unterschiedliche Stimulierbarkeit bei Männern und Frauen hingewiesen (125). Merimee und

Finneberg fanden bei Infusion von 1/6 und 1/12 g Arginin pro Pfund Körpergewicht signifikant höhere HGH-Spiegel in der östrogenbetonten präovulatorischen Phase als während der gestagenbetonten Menstruationsperiode bei weiblichen Kontrollen (126), Sutton und Lazarus erwähnen für Arginin viele falsche negative Ergebnisse, da männliche Kontrollen häufig nicht ausschütten (192).

Aus der weiteren großen Anzahl der die HGH-Sekretion stimulierenden oder supprimierenden Substanzen (Übersicht 115) sollen noch einige angeführt werden, deren Wirkung hauptsächlich über monoaminerge Neurone zustande kommen dürfte. Zum Serotonin sei allerdings auf andere Arbeiten verwiesen (81, 134, 9).

Um katecholaminerge Einflüsse auf die HGH-Ausschüttung zu überprüfen, bot sich die Verwendung einer Substanz aus dem Noradrenalinanabolismus an. L-Dopa, das mit Hilfe des Enzyms Tyrosinhydroxylase aus der Aminosäure Tyrosin gebildet wird, passiert jedoch hiervon allein die Blut-Hirnschranke. Boyd et al. zeigten zuerst an Patienten mit Morbus Parkinson, daß orale Gaben von 500 mg L-Dopa zu einer deutlichen HGH-Stimulation führten, ohne daß Glucose- und Insulinplasmaspiegel Veränderungen zeigten (12). Diese Ergebnisse konnten von anderen Autoren bestätigt werden (30,144), wobei diese auch gesunde Kontrollen untersuchten. Fingerhut und Krieger fanden aber bei adipösen Kontrollen nach L-Dopagabe eine reduzierte oder supprimierte HGH-Sekretion (46). Sachar et al. verweisen auf teilweise ausbleibende HGH-Stimulation bei Probanden zwischen 48 und 68 Jahren (174).

Nicht einheitlich wird die Supprimierbarkeit oder HGH-Sekretion mittels Hyperglykämie nach Stimulation mit L-Dopa beurteilt. Boyd et al. hatten keine Inhibition nach oralen oder i.v. Glucosegaben finden können (12). Mims et al.

konnten hingegen von einem ausbleibenden HGH-Anstieg bei Hyperglykämie berichten(128). Diese scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse erklären sich aus der zeitlich unterschiedlichen Gabe der Glucose im Verhältnis zum L-Dopa, da Boyd erst 30 Minuten nach Einnahme von L-Dopa Glucose verabreichte, Mims jedoch bereits vor dessen Gabe. Diese Deutung wird von Carroll und Mendels akzeptiert (26).

Vielfach beobachtet wurde das Verhalten von Nagern nach L-Dopagabe. Niedrigere Dosen scheinen eher sedierend zu wirken und die motorische Aktivität zu mindern (180). Höhere Dosen (500 - 1000 mg/kg Körpergewicht) führen hingegen zu Überaktivität, Aufregung und Irritabilität der Tiere (45, 181). Niedrigere Dosen wurden hierzu jedoch bei Affen im Vergleich zu Nagern benötigt (100 mg/ml Körpergewicht). Andererseits kann die Gabe von L-Dopa die durch Reserpin hervorgerufene Sedation und reduzierte motorische Aktivität aufheben (45). Da weder nach Verabreichung von Dihydroxyphenylserin, das nach Reserpinvorbehandlung die Noradrenalin-speicher selektiv wieder füllt, noch nach Anwendung des Serotoninvorläufers Tryptophan, das in gleicher Weise selektiv an serotoninerger Neuronen wirkt, der gleiche Effekt wie nach L-Dopa beobachtet werden konnte, wird angenommen, daß die Wirkung von L-Dopa hauptsächlich durch Umwandlung desselben in Dopamin zustande kommt (34, 25, 63). Jedoch wird sicher auch Noradrenalin hieraus gebildet und andererseits senken hohe L-Dopadosen den endogenen Serotoninspiegel (22). Da die Hemmung der Serotoninsynthese die Stimulation im Verhalten nach L-Dopa bei Versuchstieren aufhebt, darf auch eine Wirkung dieses Katecholaminvorläufers auf serotoninerge Neurone angenommen werden (180).

Im Gegensatz zum L-Dopa wirkt Apomorphin, das strukturell dem Dopamin gleicht, selektiv und direkt auf dopaminerge Neurone (42). Es verändert nicht das Konzentrationsgleichgewicht der Monoamine im Zentralnervensystem (194). In subemetischen Konzentrationen verabreicht, bewirkt es bei gesunden Kontrollen 45 Minuten nach Injektion eine deutliche HGH-Ausschüttung, nicht eindeutig jedoch bei Patienten mit Parkinsonismus (18, 103). Die maximale HGH-Ausschüttung scheint eine Tendenz zur Korrelation mit der Höhe der Apomorphindosis zu besitzen (95). Junge männliche Kontrollpersonen (18 - 28 Jahre) schütteten signifikant mehr HGH nach Stimulation als ältere männliche Kontrollen (36 - 58 Jahre) aus (103). Chlorpromazin, von dem angenommen wird, daß es den Dopaminrezeptor blockiert, ist in der Lage, die stimulierende Wirkung des Apomorphins aufzuheben (95). Vorausgehende Gaben von Glucose bewirken ebenfalls eine Hemmung der HGH-Response (43).

Die vorher beschriebenen Ergebnisse weisen erneut auf die bereits erwähnte Bedeutung vor allem der katecholaminergen Neurone für die Regulation des Wachstumshormons hin. Besonders hervorgehoben seien aber Befunde von Substanzen, die selektiv adrenerge Alpha- oder Betarezeptoren beeinflussen und deren Wirkung durch die Veränderung der HGH-Sekretion bestimmt wurde. Blackard et al. fanden nach Gabe des Alphablockers Phentolamin eine um 30 - 50% verminderte HGH-Sekretion nach insulininduzierter Hypoglykämie im Vergleich zur Sekretionsleistung bei denselben Probanden, wenn kein Phentolamin gegeben wurde. Andererseits konnte bei intraventrikulärer oder hypothalamischer Injektion dieser Substanz in systematisch nicht effektiven Dosen ebenfalls ein Anstieg des HGHs bei Hypoglykämie blockiert werden (198). Weitere Arbeiten zeigen die supprimierende Wirkung des Phentolamins bei verschiedenen Stimuli wie Körperübungen (72), Vasopressin (77) sowie L-Dopa (86). Unterschiedlich

werden die Wirkungen bei Argininstimulation beschrieben (19, 102, 190). Keinen Einfluß scheint Phentolamin auf die schlafinduzierte HGH-Sekretion zu besitzen (101).

Stimulation der Betarezeptoren mit Isoproterenol supprimiert die HGH-Ausschüttung (82), während die Blockade mit Propanolol die HGH-Stimulation durch Glucagon oder Hypoglykämie potenziert (129, 10). Die im Schlaf erhöhten HGH-Werte scheinen auch durch Beta-Blockade nicht beeinflusbar zu sein (101).

Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen mit dem Antihypertensivum Clonidin, einem Imidazolinabkömmling. Die Ergebnisse der grundlegenden Arbeit von Anden et al. (4), in der die mögliche Bedeutung dieser Substanz für psychiatrisch-experimentelle Studien deutlich wurde, sollen daher zusammenfassend dargestellt werden. Die Autoren schließen aus ihren Untersuchungen an Ratten, daß Clonidin direkt den präsynaptischen zentralen Noradrenalinrezeptor, aber nicht den Dopamin- oder Serotoninrezeptor stimuliert. Dafür spricht einmal, daß nach Entspeicherung der adrenergen Speicher mit Reserpin im Tiermodell (Hinterbeinreflexstärke spinalisierter Ratten) die dosisabhängige Reflexantwort nicht aufgehoben oder ^{den} abgeschwächt wurde, zum anderen aber dies nach Gabe der Noradrenalinrezeptor blockierenden Substanzen Phenoxybenzamin und Haloperidol eintrat. Wurden andererseits die Enzyme des anabolen Aminstoffwechsels Tyrosin- und Tryptophanhydroxylase blockiert, so ließen sich nach Gabe von Clonidin Entspeicherung und Umsatz von Noradrenalin und Serotonin und in geringem Maße von Dopamin vermindern. Da jedoch Clonidin nur auf den noradrenergen Rezeptor wirkt, schließen die Autoren unter Hinweis auf

anatomische Untersuchungen, denen zufolge entsprechende Bahnen wohl existieren, auf direkte Beeinflussung dopaminerger und serotoninerger Neurone durch noradrenerge Bahnen. Gab man nun die oben erwähnten Alphablocker Phenoxybenzamin und Haloperidol, so ließ sich die Wirkung des Clonidins auf Umsatz und Entspeicherung der Monoamine aufheben. Daraus kann man schließen, daß nach Erregung des zentralen Rezeptors durch Clonidin sekundär eine Beeinflussung des Monoaminstoffwechsels zustande kommt und es sich nicht etwa um einen direkten pharmakologischen Wirkmechanismus handeln kann. Die Autoren vermuten für diese Wirkungen des Clonidins auf das präsynaptische Neuron einen negativen Rückmeldemechanismus im noradrenergen Neuron, wie er für die anderen aminergen Synapsen postuliert wurde. Braestrup und Nielsen fanden bei Untersuchungen an Ratten, daß Clonidingabe den Spiegel der beiden Hauptabbauprodukte des Noradrenalin im Zentralnervensystem: 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol (MHPG) und 3,4-Dihydrophenylglykol senkte, woraus die Autoren auf einen verminderten Noradrenalinumsatz schließen. Gleichzeitig dürfte auch weniger Noradrenalin freigesetzt werden, da MHPG ihren Angaben zufolge außerhalb des Neurons im Rattenhirn gebildet wird (13). Antagonistisch wirkte andererseits eine Blockade der Alpharezeptoren, z.B. mit Phenoxybenzamin. Jedoch konnte die Wirkung des Clonidins durch vorherige medikamentöse Rezeptorblockade nicht völlig aufgehoben werden, obwohl dieses nur in kleiner Dosis gegeben wurde, woraufhin die Autoren die Möglichkeit unterschiedlicher Wirkungswege für Clonidin und die Blockersubstanzen annehmen, da andererseits kein Antagonismus zu Betablockern (Propanolol) nachweisbar war. Diese ausführliche Darstellung einiger Erkenntnisse über die Wirkung des Clonidins erschien zum Verständnis seines Einflusses auf die HGH-Sekretion notwendig.

Durand et al. untersuchten an Ratten die Regulation des HGHs durch adrenerge Neurone (40). Episodische HGH-Spitzen

ließen sich durch Gabe eines Inhibitors der Tyrosinhydroxylase im Noradrenalinanabolismus - Alpha-Methyl-p-Tyrosin- supprimieren. Erhielten in dieser Weise vorbehandelte Tiere Apomorphin in unterschiedlichen Konzentrationen, so ließ sich zu den Zeitpunkten der episodisch auftretenden HGH-Spitzen hierdurch keine Erhöhung des niedrigsten HGH-Spiegels erzielen. Nach Verabreichung höherer Dosen von Clonidin (150 mg/kg Körpergewicht) jedoch wurden HGH-Werte erreicht, die denen unvorbehandelter Ratten vergleichbar waren. Dadurch wird nach Meinung der Autoren auch die Bedeutung alphaadrenerger Neurone für die Spontansekretion des HGHs unterstrichen.

Lal et al. verabreichten Clonidin sechs jungen gesunden Männern im Alter von 21-36 Jahren (94). Vier der sechs Personen erreichten nach der Clonidininjektion Plasmaspiegel von mehr als 6 ng/ml, wobei ein Proband der beiden niedrig sezernierenden Kontrollen 5,7 ng/ml ausschüttete. Die Spiegelspitzen lagen zwischen 30 und 60 Minuten, jedoch bevorzugt 45 Minuten nach Injektion. Ließ man die Versuchspersonen einschlafen, was dann zumeist 10-20 Minuten nach Injektion geschah, so ergaben sich insgesamt keine signifikanten Maximalunterschiede zwischen beiden Untersuchungen. Im Einzelfall schütteten jedoch Probanden einmal mehr und einmal weniger aus. Korrelationen zur Blutglucose oder zum Blutdruckabfall waren nicht zu erkennen. In keinem Falle zeigten Placeboinjektionen eine Wirkung.

1.2.5. Untersuchungen bei psychiatrischen Patienten

In diesem Abschnitt soll auf einige Untersuchungen eingegangen werden, in denen das Verhalten der HGH-Ausschüttung nach verschiedenen Stimuli zwischen Patienten und Kontrollen verglichen wurde. Keine Unterschiede scheinen zwischen depressiven Patienten und Kontrollen hinsichtlich der Basalspiegel zu bestehen, was auch eine erhöhte Stressinduktion

der HGH-Sekretion bei Depressiven auszuschließen scheint (26, 29). Die durch Schlaf induzierbare HGH-Stimulation wurde zunächst bei Depressiven als vermindert angegeben (166), jedoch erklären Caroll und Mendels diese Befunde mit dem in jener Studie höherem Alter der Testpersonen und verweisen dabei auf Beobachtungen von Sachar, denen zufolge bei Kontrollen eine Korrelation der HGH-Ausschüttung zum Alter festgestellt werden konnte (26). Andererseits konnten Mai et al. von im Mittel unterschiedlichen Sekretionsverhalten fünf primär depressiver Patienten im Vergleich zu fünf Kontrollen berichten (104). Diese Unterschiede konnten jedoch nicht durch unterschiedliche Schlaf-tiefe erklärt werden. Auf Grund der starken Streuung der Einzelergebnisse ließ sich bei der relativ geringen Anzahl von Testpersonen keine Signifikanz in den differentiellen Werten zwischen beiden Gruppen ermitteln.

Schildkrut et al. fanden bei zwei von 6 depressiven Patienten keine schlafinduzierte HGH-Sekretion, bei drei Patienten kam der HGH-Anstieg erst in der zweiten Nachthälfte unabhängig von der Slow-wave-Schlafphase. Nur ein Patient zeigte ebenso wie drei von vier Kontrollen einen slow-wave-korrelierten Anstieg in den ersten zwei Schlafstunden. Die fünf Nonresponder-Patienten und die nicht vermehrt sezernierende Kontrollperson zeigten alle deutliche Schlafstörungen (183).

An selber Stelle berichten die Autoren von Versuchen mit Temperaturstress (warmes Bad). Hier zeigten alle Kontrollen eine stimulierbare HGH-Sekretion, die jedoch bei Probanden über 50 Jahren schwächer ausgeprägt war. Lediglich acht von dreizehn Patienten - sechs endogen-depressive und zwei neurotische Patienten - wiesen aber nach Stimulation nicht alterskorreliert erhöhte HGH-Spiegel auf, wobei kein Unterschied zwischen uni- und bipolar depressiven Patienten erkennbar war. Als Unterscheidungsmerkmal zwischen Respondern und Nonrespondern führen die Autoren den Score der Hamilton-Skala an, der bei Nonrespondern signifikant höher lag.

Unter Verwendung der insulininduzierten Hypoglykämie als Stimulus der HGH-Sekretion berichten zuerst Mueller et al. von vergleichenden Untersuchungen an Patienten und Kontrollen (132). Die Autoren geben an, daß endogen depressive Patienten eine signifikant erniedrigte HGH-Ausschüttung gegenüber neurotisch depressiven Patienten und Kontrollen aufwiesen, wobei manisch-depressive Patienten etwas stärker als monopolar depressive Patienten ausschütteten. Die reduzierte HGH-Sekretion korrelierte gut mit dem Abfall der Blutglucose bei den Patienten. Mueller erklärte die erniedrigte Ausschüttung mit einer verminderten Insulinsensibilität endogen depressiver Patienten. Nach vierwöchiger erfolgreicher Behandlung mit Amitryptilin erreichten HGH-Freisetzung und Blutzuckerabfall nach Insulingabe jedoch normale Werte.

Caroll berichtete von Untersuchungen an vierzehn unipolar-depressiven Patienten vor und nach Behandlung mit Elektroschock (28). Diese Arbeit konnte ebenfalls verminderte HGH-Stimulation nach Hypoglykämie aufzeigen, wobei vier von zehn Patienten, bei denen der Blutglucose-Spiegel unter 45 mg% fiel, weniger als 7 ng/ml sezernierten und drei dieser Patienten auch nach der Behandlung nicht stärker ausschütteten.

Endo et al. untersuchten elf endogen-depressive Patienten, wobei diese nach Hypoglykämie im akuten Stadium gegenüber dem freien Intervall erniedrigte HGH-Werte aufwiesen (41). Die Ergebnisse von Garver et al. zeigen eine vermehrte Sekretion nach Hypoglykämie bei elf von zwölf uni- und bipolar depressiven Patienten sowie unipolar-manischen Patienten, die deutlich oberhalb von 5 ng/ml liegt (57). Sie berichten von einer linearen Korrelation zwischen HGH-Ausschüttung und der Urinkonzentration des 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykols (MHPG) - dem Hauptmetaboliten der zentralen Noradrenalinfraktion - die bei bipolaren Depressionen allerdings um 12 ng/ml im Mittel entlang der HGH

Achse nach unten verschoben war. Bei einem Abfall der Blutglucose unterhalb von 50 mg% konnten Garver et al. keine Beziehungen zwischen HGH-Sekretion und Alter bzw. Geschlecht beobachten.

Von signifikant erniedrigten HGH-Werten nach Stimulation durch Hypoglykämie bei Depressiven und manisch-hypomanischen Patienten gegenüber Kontrollen berichten Casper et al. (29). Jedoch ließen sich keine Unterschiede zwischen den beiden psychiatrischen Gruppen aufzeigen, aber Patienten wiesen gegenüber Kontrollen erhöhte Glucosewerte nach Stimulation auf, die allerdings keine Signifikanz erreichten. Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die Arbeiten der Gruppe um Sachar. In einer Studie (165) wurde von Untersuchungen an dreizehn endogen-depressiven Patienten berichtet. Nach Insulingabe zeigten fünf von diesen eine HGH-Ausschüttung unterhalb von 5 ng/ml, obwohl die Blutglucosekonzentration ebenfalls stark gefallen war. Im Vergleich hatten alle dreiundzwanzig eine deutlich stimulierte HGH-Ausschüttung. Auf Grund klinischer oder psychologischer Charakteristika konnten Responder und Nonresponder bei den Patienten nicht unterschieden werden. Vier der fünf Nonresponder wiesen auch im freien Intervall keine stimulierbare HGH-Freisetzung auf.

In einer weiteren Studie von Sachar et al. wurde zwischen uni- und bipolar-depressiven Patienten unterschieden (167). Nach Stimulation mit insulininduzierter Hypoglykämie schütteten die unipolar Depressiven im Mittel signifikant weniger HGH aus als bipolar Depressive und Kontrollen. Vier von acht unipolaren Patienten waren Nonresponder mit Maxima unter 5 ng/ml, eine Patientin lag im Grenzbereich. In den beiden anderen Gruppen kam kein Nonresponder vor. Bipolar Depressive lagen in ihrem mittleren Sekretionsmaximum mehr als 100% oberhalb dem der Kontrollen, jedoch handelte es sich bei ersteren nur um Männer. Andererseits geben die Autoren an, daß sich innerhalb der Gruppe der unipolar-depressiven Patienten vorwiegend Frauen in der Postmeno-

pause befanden, was daher die Interpretation erschwert. Um hier Klärung herbeizuführen, untersuchten Sachar und Mitarbeiter zehn Probandinnen und zehn Patientinnen - primär unipolar depressiv -, die sich alle in der Postmenopause befanden, mittels Insulingabe auf ihre HGH-Ausschüttung (67). In beiden Gruppen war das Durchschnittsalter identisch. Alle Probandinnen schütteten nach Stimulation deutlich mehr als 5 ng/ml aus, während nur vier der Patientinnen eine vermehrte Sekretion aufwiesen. Im Mittel waren die Unterschiede zwischen beiden Gruppen signifikant und konnten nicht durch unterschiedliches Verhalten der Blutglucose erklärt werden. Von besonderer Bedeutung waren auch die Untersuchungen von Sachar und Mitarbeitern mit L-Dopa als Stimulans. Nach Gabe von 500 mg dieser Substanz schüttete eine Gruppe unipolar endogen-depressiver Patienten signifikant weniger HGH aus als eine im Alter vergleichbare Kontrollgruppe (174).

In einer weiteren Studie konnte nach gleichgroßer L-Dopa Dosis wie zuvor, eine signifikant niedrigere HGH-Sekretion unipolar-depressiver Patienten gegenüber Kontrollen und bipolar depressiven Patienten beobachtet werden, wobei sich die mittleren Maxima etwa wie 1:2:4 in selber Reihenfolge verhielten. Als Responder erwiesen sich 65% der Kontrollen, 88% der bipolar Depressiven und nur 26% der unipolar depressiven Patienten.

Eine weitere Arbeit galt auch hier der Überprüfung des Einflusses der Menopause auf die HGH-Sekretion unter Verwendung von L-Dopa (170). Es wurden dabei neunzehn männliche Kontrollen (Alter 48-69 Jahre), zwölf unipolar depressive Männer (Alter 45-70 Jahre), zehn bipolar-depressive Männer (43-77 Jahre), dreizehn Probandinnen in der Postmenopause (52-70 Jahre) und achtzehn depressive Patientinnen in der Postmenopause (49-69 Jahre) untersucht, wobei alle Gruppen altersmäßig nicht signifikant unterschieden waren. Nach 500 mg L-Dopa zeigten die bipolar depressiven Männer, bedingt durch einen hohen Ausreißer die höchsten HGH-Werte, am wenigsten sezernierten

die depressiven Patientinnen in der Postmenopause. Die Unterschiede zwischen männlichen Kontrollen und weiblichen Kontrollen in der Postmenopause waren signifikant, jedoch nicht zwischen gesunden und depressiven Männern, sowie depressiven postmenopausischen Frauen und weiblichen postmenopausischen Kontrollen. Die Autoren schließen daher, daß wohl Frauen in der Postmenopause weniger HGH nach Stimulation mit L-Dopa sezernieren, jedoch die depressive Erkrankung keinen Einfluß auf die Höhe der Ausschüttung hat. Mendels et al. berichteten, daß auch sie nach Gabe von allerdings 250 mg L-Dopa keinen Unterschied bei depressiven Patienten gegenüber alters- und geschlechtsmäßig gleich verteilten Kontrollen fanden (123).

In dem oben genannten Bericht von Mendels et al. wird auch kurz auf Untersuchungen mit Apomorphin eingegangen. Hierbei konnten die Autoren an uni- und bipolar-depressiven Männern adäquate HGH-Maxima beobachten.

Auch Frazer konnte auf Grund der HGH-Ausschüttung nach Apomorphin depressive Patienten weder untereinander noch einheitlich gegenüber Kontrollen deutlich differenzieren (49).

Nach Casper et al. unterscheiden sich depressive, manische Patienten und Kontrollen ebenfalls unter Apomorphinstimulation nicht signifikant von einander, wenn man die Mittelwerte miteinander vergleicht (29). Jedoch fällt auf, daß manisch erkrankte Männer im Vergleich zu den anderen männlichen Testpersonen deutlich weniger HGH sezernieren, andererseits aber weibliche Kontrollen weit im Mittel über den Patientinnen in ihrer Sekretion liegen.

Von besonderer Wichtigkeit waren aber die Untersuchungen von Langer et al. mit Amphetamin (97). Amphetamin setzt Noradrenalin, Dopamin und vielleicht auch Serotonin aus ihren Speichern frei (60,164, 202, 203). Die Autoren untersuchten einundzwanzig Kontrollen (37±12,6 Jahre Durchschnittsalter), neun endogen-depressive

Patienten (53 ± 9 Jahre) und sieben neurotisch bzw. reaktiv depressive Patienten (37 ± 10 Jahre), wobei sich in der zweiten Gruppe fünf Patienten mit Involutionsdepression und vier monopolar-depressive Patienten befanden. Auf deutlichem Signifikanzniveau schütteten endogen Depressive weniger HGH nach Gabe von Amphetamin als Kontrollen aus, während andererseits neurotisch und reaktiv Depressive signifikant mehr als Kontrollen sezernierten. Keine Korrelation zu Alter oder Geschlecht konnte beobachtet werden, ebenso unterschieden sich die Patienten nicht signifikant im Hamilton-Score. Während der Untersuchungen zeigte der Blutglucosespiegel keine deutlichen Veränderungen.

1.3. Dopamin- β -Hydroxylase (DBH)

Das Enzym Dopamin- β -Hydroxylase (DBH) katalysiert die Umwandlung von Dopamin zu Noradrenalin (90).

Es ist in den Nervenzellkörpern, in den Axonen und in den Endigungen der sympathischen Nervenbahnen ebenso wie in den chromaffinen Granula des Nebennierenmarks und in den noradrenergen Neuronen des Gehirns lokalisiert (146, 204, 75). Sowohl im Nebennierenmark als auch in den adrenergen Neuronen befindet sich die DBH in spezifischen Katecholaminspeichervesikeln, wobei hierin eine gemeinsame Speicherung des Enzyms mit dem aus Tyrosin gebildeten Noradrenalin erfolgt (146, 7). Erfolgt nun eine Reizung der Zelle, so wandern die Vesikel zur Zellmembran und sowohl DBH als auch Noradrenalin werden durch Exozytose in die Zellumgebung entleert (7, 91). Bei der Exozytose handelt es sich im wesentlichen um einen Fusionsprozeß von Vesikel- und Zellmembran, wodurch eine Verbindung zum die Zelle umgebenden Milieu geschaffen wird. Die in dieser Weise freigesetzte DBH gelangt in die Blutzirkulation und stellt einen Anteil der Enzymplasmaaktivität dar (124).

Wichtig war nun, daß Ross und Mitarbeiter eine identische elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit

für Plasma- und Nebennieren-DBH aufzeigen konnten (157). Die DBH im menschlichen Plasma oder Serum zeigt außerdem eine Kreuzreaktion mit dem gegen gereinigte Nebennieren-DBH gerichteten Antikörper (163). Aus diesem Grunde scheint die Plasma-DBH mit dem in der Nebenniere vorkommenden Enzym identisch zu sein (206). Allerdings ist die DBH, die sich in der Blutzirkulation befindet, sehr wahrscheinlich inaktiv, da das Enzym durch Plasma oder Gewebebestandteile gehemmt wird (35, 90). Hinzu kommt, daß das Enzymaktivitätsoptimum bei einem pH von 5,5 liegt und daher bei dem Blut-pH-Wert (um 7,4) die DBH weitgehend inaktiviert ist.

Durch die Entwicklung eines empfindlichen Radioimmunoassays für die Bestimmung der DBH konnte deren Aktivität im menschlichen Serum oder Plasma ermittelt werden (131, 62). Nun versuchte man durch Messung der DBH-Plasmaaktivität deren Rolle als Indikator für die Aktivität des sympathischen Nervensystems zu überprüfen.

Um zu erforschen, ob hier Korrelationen aufzuzeigen waren, boten sich vor allem Stressuntersuchungen an, wie z.B. Cold-Pressure-Test, körperliche Übungen, Kipptisch-Versuche sowie Messungen nach Geburten. Die beobachteten Aktivitätszunahmen der DBH im Serum waren hier zumeist allerdings nur gering (212, 145, 51, 52, 53, 198, 76).

OGIHARA und NUGENT (138) sowie MUELLER et al. (133) berichteten sogar von ausbleibender Aktivitätszunahme nach akuter Einwirkung verschiedener Stressoren. METLTZER et al. glauben jedoch unter Hinweis auf die Arbeiten von OKADA et al. (140) und ROSS et al. (159), daß man mit einiger Wahrscheinlichkeit von einem stresskorrelierten Aktivitätszuwachs der DBH beim Menschen und bei Laboratoriumstieren sprechen kann (122). Weitere Untersuchungen galten aber auch der DBH-Bestimmung bei verschiedenen Erkrankungen. So wurden niedrige DBH-Spiegel bei familiärer Dysautonomie (207), Down-Syndrom (31), einigen Epilepsie-Typen (205), Morbus Parkinson (100) und bei Hyperthyreoidismus (162)

gefunden, während andererseits von erhöhten Werten bei Lesch-Nyhan-Syndrom und Chorea Huntington berichtet wurde (155, 186).

MELTZER et al. weisen darauf hin, daß diese Ergebnisse nicht unwidersprochen blieben (122).

Unterschiedlich sind auch die Resultate bei Hypertonus.

Während WETTERBERG et al. (210) und SCHANBERG et al.

(180) von einer Korrelation zwischen DBH-Aktivität und Blutdruckwerten berichten, können HORWITZ et al.

(80) dies auf Signifikanzniveau nicht bestätigen.

Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang die Frage

nach dem Einfluß von Geschlecht und Alter. WEINSHILBOUM

et al. fanden keine geschlechtsspezifischen Aktivitätsunterschiede (208). Ebenso konnten verschiedene Autoren

keine Unterschiede in Korrelation zum Alter zwischen

18 und 60 Jahren feststellen (208, 50, 139, 106).

OGIHARA berichtet allerdings an selber Stelle von einer

signifikanten Aktivitätsabnahme im Vergleich zu

jüngeren Kontrollen nach dem sechzigsten Lebensjahr.

MELTZER et al. fanden ähnliche Ergebnisse, konnten aber

den Aktivitätsverlust nach dem sechzigsten Lebensjahr

nicht auf Signifikanzniveau bestätigen, obwohl eine

Tendenz in dieser Richtung vorhanden zu sein schien (122).

In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen bei

psychiatrischen Patienten natürlich von besonderem

Interesse. Allgemein wird hierbei angenommen, daß

eine Korrelation zwischen Gehirn- und Serum-DBH-Aktivität

besteht, wobei eine deutliche Reduktion der Aktivität

im Gehirn die DBH anstelle der Tyrosin-hydroxylase

zum geschwindigkeitsbestimmenden Enzym in der Noradrenalin-

Synthese werden läßt, und eine Anhäufung der Noradrenalin-

vorstufe Dopamin mit reduzierter Noradrenalin-konzentration

resultiert (122). Dies könnte die hypothetische Katecholamin-

verarmung bei der Depression unterstützen. In den Unter-

suchungen von SHOPSIN et al. (185) an 56 psychiatrischen

Patienten (endogen und neurotisch Depressive sowie

Schizophrene im wesentlichen) und 33 Kontrollen ließen

sich nur lediglich bei 14 psychiatrischen Patienten Serum-

spiegel nachweisen, die unterhalb der niedrigsten Kontrollspiegel lagen. Dabei konnten keine Beziehungen zwischen niedrigen Spiegeln und Diagnose-Gruppe aufgezeigt werden. Bei einer kleinen diagnostisch nicht gekennzeichneten Patientengruppe ergab eine Langzeitstudie keinen Hinweis auf Aktivitätsänderungen, ebenso auch keine Korrelation zwischen Aktivität und klinischem Bild. WETTERBERG et al. berichteten (211) von normalen Serumspiegeln bei 52 schizophrenen und 84 bipolar oder unipolar depressiven Patienten. DUNNER et al. untersuchten DBH-Spiegel im Plasma an 22 schizophrenen Patienten und 41 Kontrollen, ohne daß auch sie signifikante Unterschiede nachweisen konnten (39). ROSENBLATT et al. fanden allerdings während akuter psychotischer Zustandsbilder eine vermehrte DBH-Aktivität in sympathischen Neuronen (157).

Auf mögliche pharmakologische Einflüsse wiesen ACKENHEIL et al. (3) und MARKIANOS et al. (106) hin. In der ersten Studie berichten die Autoren von reduzierter Serum-Aktivität bei psychotischen Patienten nach Clozapingabe. In der zweiten Studie wird von einem signifikanten Anstieg eine Stunde nach d-Amphetaminapplikation berichtet, während unter Haloperidol nach 7 Tagen signifikante Aktivitätsverluste auftraten. In der erwähnten Arbeit führen MARKIANOS et al. außerdem Untersuchungen der Basisaktivität an 142 hospitalisierten und nicht-hospitalisierten Kontrollen sowie an insgesamt 265 psychiatrischen, in entsprechende diagnostische Untergruppen aufgeteilten Patienten an. Gegenüber den Kontrollen zeigten alle psychiatrischen Untergruppen mit Ausnahme von manischen und prophylaktisch mit Lithium behandelten zykllothymen Patienten eine signifikante Anhebung des Serum-DBH-Spiegels.

MELTZER et al. betonen in ihrer Studie die Bedeutung der Bildung von diagnostischen Untergruppen, z.B. Aufteilung in psychotisch und nicht-psychotisch, uni- bzw. bipolar depressiv, bei depressiven aber auch bei schizophrenen Patienten nach üblichen diagnostischen

Kriterien (122). Dabei teilen sie die depressiven Patienten je nach Fehlen oder Vorhandensein von Wahnvorstellungen, Halluzinationen oder depressivem Stupor in Untergruppen mit oder ohne psychotische Symptomatik ein.

In dieser Studie nun berichten die Autoren von signifikant erniedrigten DBH-Spiegeln bei psychotisch-unipolar-depressiven gegenüber nicht-psychotisch uni- oder bipolar-depressiven Patienten bzw. außerdem Kontrollen. Psychotisch-unipolare und bipolare Depressive unterschieden sich nicht signifikant, psychotisch-depressive Patienten insgesamt zeigten aber gegenüber nicht-psychotisch-depressiven Patienten und Kontrollen signifikant erniedrigte Werte, wobei die beiden letztgenannten Gruppen sich nicht unterschieden. Innerhalb der schizophrenen Untergruppen gab es keine Unterschiede. Wichtig ist der Hinweis, daß keine Veränderung des Serumspiegels bei klinischer Veränderung - auch nicht bei deutlicher Besserung feststellbar war. Dies wird auch durch andere Autoren bestätigt (124). Unter Hinweis auf die Arbeiten von WEINSHILBOUM et al. (208), OGIHARA et al. (139) und ROSS et al. (160) halten MELTZER et al. eine genetische Fixierung der DBH-Aktivität für wahrscheinlich, wobei für sie eine Aktivitätsänderung über Jahre hinweg zwischen den Krankheitsphasen möglich erscheint.

Bei den Bestimmungen im menschlichen Serum zeigt sich allerdings die für Vergleiche erschwerende Tatsache des weiten Aktivitätsspektrums, worauf MELTZER und MARKIANOS übereinstimmend hinweisen.

MENDLEWICZ et al. berichten in der oben angeführten Studie (124) von einem Wertebereich bei ihren Untersuchungen zwischen Background-Aktivität und Maximum von 180μ moles/min/l Plasma.

Auf die auffällige Diskrepanz zwischen breit gestreuten Aktivitäten innerhalb einer untersuchten Gruppe und der individuellen Konstanz des Wertes war allerdings bereits auch früher von verschiedenen Autoren hingewiesen worden (137, 80).

Trotz der z.T. negativen und widersprüchlichen Ergebnisse wurde in der vorliegenden Arbeit die DBH als ein Parameter berücksichtigt, da sie im Vergleich etwa zur Tyrosinhydroxylase als relativ leichter durchführbare Screening-Methode für den Noradrenalinanabolismus noch am geeignetsten erscheint. Bei aller Vorsicht in der Interpretation der Resultate erschien zunächst eine Bewertung des Noradrenalinpiegels ohne Bezug auf Enzymaktivitäten aus dem Stoffwechsel des Hormons ungleich problematischer zu sein.

1.4. Fragestellung der Untersuchung

Aus den angeführten Untersuchungsergebnissen wird die Bedeutung monoaminerger Neurone für die Regulation der HGH-Sekretion deutlich. Hierbei mag der Einfluß dopaminerger und noradrenerger Neurone überwiegen, wenn auch andererseits serotoninerge Bahnen für die Regulation von Wichtigkeit sind. Einige Substanzen, von denen eine Wirkung auf adrenerge Bahnen angenommen werden kann, sind bereits in verschiedenen Untersuchungen verwandt worden, um unterschiedliches Sekretionsverhalten des Wachstumshormons bei uni- und bipolar-depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen zu untersuchen.

Mit L-Dopa und Apomorphin, die nach heutiger Meinung hauptsächlich bzw. selektiv auf dopaminerge Neurone wirken, konnten bei ihrer Verwendung als Testsubstanzen keine eindeutigen Unterschiede zwischen Depressiven und Kontrollen hinsichtlich der Stimulierbarkeit des HGHs nachgewiesen werden. Dies gelang zwar mit der insulininduzierten Hyperglykämie, jedoch ist deren Wirkungsort am noradrenergen Neuron noch vage Vermutung. Eindeutig stellte sich die differente HGH-Freisetzung bei Patienten und Kontrollen unter Verwendung von Amphetamin dar, dessen Wirkungsweise dahingehend bekannt ist, daß es endogene Katecholamine zentral freisetzt.

Diese Untersuchungen wurden mit Clonidin unternommen, weil:
- der Angriffsort des Clonidins am Alpharezeptor relativ umschrieben und sicher angenommen werden kann;

- Clonidin wie Apomorphin direkt als exogener Stimulus auf den Rezeptor und nicht über Freisetzung endogener Transmitter wie Amphetamin wirkt, oder erst in solche wie L-Dopa umgewandelt werden muß;
- die Dosierung des Clonidins bei langsamer i.v. Applikation gut steuerbar ist und Resorptionsunterschiede wie bei L-Dopa entfallen;
- die Anwendung des Clonidins bei entsprechender Vorsicht ungefährlich ist, und mit Tolazolin ein sicher und schnell wirkendes Antidot im Eventualfall zur Verfügung stände.

Hauptanliegen dieser Arbeit waren:

- aufzuzeigen, inwieweit sich endogen und neurotisch-reaktiv-depressive Patienten unter Verwendung des Clonidins als Stimulans untereinander und von gesunden Kontrollen hinsichtlich ihrer HGH-Ausschüttung unterscheiden;
- der Vergleich dieser Gruppen mit schizoaffektiven und schizophrenen Patienten unter Anwendung des genannten Parameters;
- vergleichende Studien der Aktivität noradrenerger Bahnen nach Clonidingabe bei allen Gruppen, gemessen anhand des Noradrenalinplasmaspiegels;
- die Beobachtung verschiedener Einflüsse auf die HGH-Sekretion und deren Wertung (Enzymaktivitäten von DBH und Monoaminoxidase, Einfluß von Alkoholkonsum, sowie Serumspiegel der Freien Fettsäuren).

2. Methodik

2.1. Probanden

Als Kontrollpersonen wurden gesunde Probanden beiderlei Geschlechts zwischen 20 und 65 Jahren berücksichtigt. In einem Falle konnte allerdings auch eine 76-jährige Probandin in gutem Gesundheitszustand mit in die

Kontrollgruppe hineingenommen werden. Nach einer ausführlichen vorausgehenden Befragung wurden insbesondere alle Personen ausgeschlossen, die an endokrinologischen Erkrankungen, z. B. Diabetes mellitus oder zentral bedingten Schilddrüsenfunktionsstörungen, kardio-vaskulären Erkrankungen einschließlich eines behandlungsbedürftigen Hochdruckes, Leber- oder Nierenerkrankungen litten. Hypotonus galt nicht als Ausschlußkriterium, sofern keine massiven orthostatischen Dysregulationen vorlagen. Personen mit einem Körpergewicht, das mehr als 25% über dem Normalgewicht lag, wurden nicht berücksichtigt. In einem Falle mußte ein Proband aus diesem Grunde ausgeschlossen werden.

Von besonderer Bedeutung war die Medikamentenabstinenz, insbesondere von Präparaten mit gesicherter oder wahrscheinlicher zentraler Wirkung oder Nebenwirkung. Nicht grundsätzlich unter diese Beschränkung fielen Ovulationshemmer, die zum Zeitpunkt der Untersuchung aber bereits von allen Probandinnen mit einer Ausnahme (Nr. 23) mindestens seit mehr als einem Monat abgesetzt worden waren. Mit einer Ausnahme (Nr. 13) traten danach Spontanzyklen von normaler Länge auf. Eine Probandin ohne vorherige Einnahme eines Ovulationshemmers litt zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer nichtuntersuchten Amenorrhoe seit zwei Monaten (Nr. 10).

Um besonders vegetativ labile Probanden erkennen und aus der Studie ausschließen zu können, bekamen die Versuchspersonen die Beschwerdeliste nach von ZERSEN als Selbstbeurteilungsskala vorgelegt (214). Die Probanden wurden noch einmal nüchtern für Voruntersuchungen in die Klinik bestellt. Nach Abnahme von Blut zur Bestimmung von klinisch-chemischen Routinewerten wie Blutzucker, Blutsenkung, Blutbild mit Ausstrich, Elektrolyten, Leberenzymen, Nierenfunktionswerten und Urinstatus, wurde ein EKG angefertigt und der Blutdruck nach RIVA-ROCCI sowie der Puls unter Ruhebedingungen gemessen. Dann erhielten die Probanden eine schriftliche Anweisung mit einer Aufklärung über den Ablauf des

Testes und Verhaltensregeln zur Vorbereitung auf den Versuchstag. Danach sollte die letzte Mahlzeit vor 22.00 Uhr am vorausgehenden Abend eingenommen werden. Ab diesem Zeitpunkt bestanden Rauch- und Alkoholverbot. Für ausreichenden Nachtschlaf (mindestens 7 Stunden) war Sorge zu tragen, jedoch blieb die Einnahme von Schlafmitteln untersagt. Die Probanden wurden nüchtern für 8.00 Uhr morgens am Untersuchungstag in die Klinik einbestellt. Der Ablauf am Morgen hatte in gewohnter Weise jedoch unter Vermeidung von psychischem Stress oder besonderer körperlicher Aktivität wie Morgengymnastik u. dgl. zu erfolgen. Die Anfahrt zur Klinik geschah zumeist per Taxi. Das Führen eines Wagens oder längere Fußmärsche waren untersagt. Auf das Tragen bequemer Kleidung wurde hingewiesen. Bei diesem Vorgehen konnte vom Bestehen von Grundumsatzbedingungen zum Zeitpunkt der Untersuchung ausgegangen werden.

Drei der untersuchten Probanden, die einen gegenüber den meisten anderen Kontrollpersonen relativ hohen regelmäßigen Alkoholgenuß angaben und bei der ersten Untersuchung keinen deutlichen HGH-Anstieg gezeigt hatten, wurden nach einer Karenz von 17 Tagen (Nr. 51a) bzw. 4 Wochen (Nr. 39a u. 48a) einer zweiten Kontrolle unterzogen. Damit sollte in einer kleinen Studie die Wirkung von regelmäßigem Alkoholgenuß auf die HGH-Ausschüttung überprüft werden.

Die Probandin Nr. 51 nahm außerdem noch an der Sonderuntersuchung zur Bestimmung des Freien Fettsäurespiegels im Blut teil. Eine zusammenfassende Darstellung der Probandengruppe findet sich in Tabelle 1.

2.2

Patienten

Bei der Auswahl der Patienten galten zum Teil dieselben Kriterien, wie sie bei den Probanden beschrieben wurden. Stationäre Patienten wurden in bereits geschilderter Weise auf eventuelle internistische Befunde untersucht. Bei ambulanten Patienten lagen zum Teil internistische Untersuchungen vor, andernfalls wurden sie bei uns im Hause durchgeführt.

Psychiatrisch-diagnostisch prüften zunächst mindestens zwei Fachärzte für Psychiatrie die Eignung eines Patienten für diese Untersuchung. In die Studie konnten nur solche Patienten einbezogen werden, die sich diagnostisch einer der folgenden vier Gruppeneinteilungen psychiatrischer Erkrankungen zuordnen ließen:

Gruppe I : Endogene Depression und Involutionsdepression;

Gruppe II: Neurotisch-reaktive Depression;

Gruppe III: Schizoaffektive Psychose;

Gruppe IV: Schizophrene Erkrankungen.

Nicht unterteilt wurde aufgrund der dann zu stark verringerten Gesamtzahl innerhalb der Gruppe endogen-depressiver Patienten und Involutionsdepressionen in uni- und bipolare Depression (ICD-Nr. 296.2 bzw. 296.3). Nicht in diese Gruppe aufgenommen jedoch berücksichtigt wurde ein Patient mit maniformen Syndrom (Nr. 30, ICD-Nr. 296.1).

Als differentialdiagnostisches Unterscheidungsmerkmal zwischen den Gruppen I (endogene Depression) und Gruppe II (neurotisch-reaktive Depression) galt im wesentlichen der Nachweis von mindestens 3 depressiven Phasen einschließlich der zum Untersuchungszeitpunkt. Dieses Kriterium bezog sich aber nicht auf Patientinnen mit der Diagnose Involutionsdepression. In einem Falle (Nr. 1) wurde von dieser strengen Abgrenzung abgegangen. Dies war möglich, da statt an die 2. Phase einer endogenen Depression (ICD-Nr. 296.2) differentialdiagnostisch hier an die erste Phase einer Involutionsdepression gedacht werden konnte (ICD-Nr. 296.0), die ohnehin eine Einordnung in Gruppe I

Tabelle 1: Zusammensetzung der Probandengruppen nach Geschlecht, Alter und HGH-Maximum

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Besonderheiten/Medikamente	HGH-Maximum
37	R.B.	m	28	-	20,9
36	E.D.B.	m	27	-	30,0
8	F.F.	m	36		30,0
35	H.H.	m	64	-	0,8
18	S.H.	m	50	-	14,1
11	K.L.	m	56	-	29,0
1	N.M.	m	54	-	1,1
38	S.N.	m	36	-	5,6
39	E.R.	m	36	-	2,2
39a	E.R.	m	36	S	14,3
4	M.S.	m	46	-	19,4
27	H.S.	m	20	-	19,5
47	H.T.S.	m	26	-	30,0
7	U.T.	m	37	-	0,6
5	M.T.	m	57	-	9,3
19	H.V.	m	52	-	5,2
48	R.H.	m	34	-	1,1
48a	R.H.	m	34	S	40,0

Tabelle 1 -Seite 2-

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Besonderheiten/Medikamente	HGH-Maximum
25	B.B.	w	38	-	1,7
43	T.B.	w	76	-	0,9
40	G.B.	w	40	seit 2 Jahren unregelm. 1/2 Tabl. Adumbran [®] abends vor Test 2 Tage Pause	7,0
24	B.D.	w	21	-	10,3
17	H.D.	w	56	-	2,0
23	K.E.	w	28	Ovulationsh. Neogynon ^R seit 8 Monaten bis 4 Tage vor dem Test Menstruation	5,6
13	H.F.	w	34	-	19,3
30	G.G.	w	50	-	1,9
22	E.K.	w	20	-	1,1
10	E.K.	w	36	Seit 2 Monaten Amenorrhoe	8,6
3	L.K.	w	34	-	3,6
2	I.K.	w	40	-	5,9
14	B.O.	w	41	-	20,9
15	L.S.	w	61	-	0,6
29	M.S.	w	20	-	8,1
21	E.S.	w	36	-	3,5
9	H.S.	w	52	-	0,7

Tabelle 1 -Seite 3-

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Besonderheiten/Medikamente	HGH-Maximum
51	E.H.	w	27	-	2,7
51a	E.H.	w	27	S	3,2
54	A.W.	w	61	bis 7 Tage vor dem Test 1/2 Tabl. Mogadan abends	0,5

N (total) = 35, N - weiblich = 19, N - männlich = 16.

HGH-Konzentration in ng/ml, S = Sonderuntersuchungen
(Einfluß des Alkohols bzw. des Freien Fettsäurespiegels
auf das Wachstumshormon).

bedingt hätte. Grundsätzlich wurde angestrebt, nur medikamentenfreie Patienten zu berücksichtigen, die mindestens 4 Wochen keine Neuroleptika oder Antidepressiva eingenommen hatten. Nicht immer konnten diese Kriterien streng eingehalten werden, da ein Teil der ambulanten Patienten vor allem Mischpräparate mit u.a. neuroleptischer Wirkkomponente (Nr. 25, 19, 12 u. 43) eingenommen hatte. Die Dosis war zum Teil relativ gering oder die Einnahme erfolgte erst seit einigen Tagen, wobei zumeist eine kurze bis zu zweiwöchige Unterbrechung der Einnahme vorlag. Da leider in zivilisierten Ländern insbesondere ambulant recht großzügig Mischpräparate oder auch Reinsubstanzen mit antidepressiver oder neuroleptischer Wirkkomponente verabreicht werden, wurden diese Patienten nicht von der Studie ausgeschlossen. Kein grundsätzliches Ausschlusskriterium bedeutete die Einnahme von Chloralhydrat oder Benzodiazepinen.

Die Einnahme von Medikamenten, die Sexualhormone enthalten, galt auch bei Patienten nicht als grundsätzliches Ausschlusskriterium. Im Gegensatz zu den Probanden wurden diese in einigen Fällen verwandt (s. Tabellen 2, 3, 4 u. 5).

Tabelle 2: Zusammensetzung der Patientengruppe mit endogener Depression und Involutionen-depression nach Geschlecht, Alter, Diagnosegruppe, Medikation und HGH-Maximum

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	ICD-Nr.	Bemerkungen/Medikament	HGH-Maximum
25	H.B.	w	56	296.0	seit 1 Jahr Adumbran ^R Tabl., 2-3J. 1 Tabl. Transamon comp. je 1 Tag Pause ambulant	4,1
3	C.H.	w	31	292.2	3. Phase, ambulant	1,3
20	M.H.	w	47	296.0	Z.n.Unterleitsradikal- vor 2 Jahren seit 3 Mon. 1 Tabl. Adumbran ^R , 1 Tag Pause ambulant	0,4
17	E.H.	w	42	296.2	4. Phase stationär	2,2
18	E.H.	w	56	296.0	seit 1 Woche 2 Tabl. Tenester ^R , ohne Morgen- dosis ambulant	2,0
1	J.M.	w	59	296.2	2. Phase ambulant	1,5
7	B.R.	w	25	296.3	mehr als 3 depr.Phasen Herkommen selbstfahrend ambulant	2,6
10	A.E.	m	64	296.2	4. Phase, Z.n 6 Elektro- schocks 1 J.vorher stationär	1,4
47	M.G.	m	68	296.3	mehr als 3 depr.Phasen stationär	18,5
Einzelfall:						
30	N.W.	m	18	296.1	Chloralduurat ^R 2g in der vorausgehenden Nacht stationär	3,7

N (total) = 9; N (weiblich) = 7; N (männlich) = 2;

HGH Konzentration in ng/ml;

Patient Nr. 30 mit manischem Syndrom.

Tabelle 3: Zusammensetzung der Patientengruppe mit
neurotisch-reaktiver Depression

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	ICD-Nr.	Bemerkungen/Medikamente	HGH-Maximum
19	N.B.	w	26	300.4	Herkommen selbstfahrend seit 10 Tagen 3 Tabl. Ponderax ^R , keine Morgen- dosis ambulant	2,9
12	J.G.	w	36	298.0	Anxiolyt plus ^R seit 1 Woche 1 Tablette Ambulant	6,4
29	A.H.	w	53	298.0	Kropf-Op vor 4 Jahren seitdem alle 2 Tage 1 Tabl. Thyreoidin ^K ambulant	10,7
2	M.H.	w	36	300.4	ambulant	8,0
24	R.S.	w	38	300.4	stationär Menstruation	33,9
4	H.Z.	w	35	298.0	ambulant	12,3
8	H.A.	m	20	298.0	ambulant	15,3
61	T.R.	m	22	300.4	abends an vorausgehen- den Tagen 5mg Valium stationär	24,7
32	J.R.	m	29	300.4	fraglicher Alkoholismus stationär	0,8
43	M.Z.	m	19	300.4	bis 2 Wochen vor dem Test unregelmäßig 1 Tablette Omca ^R stationär	3,1

N (total) = 10; N (weiblich) = 6; N (männlich) = 4;

HGH-Konzentration in ng/ml.

Tabelle 4: Zusammensetzung der Patientengruppe mit schizoaffektiver Psychose

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	ICE.-Nr.	Bemerkungen/Medikamente	HGH-Maximum
37	E.B.	w	43	295.7	Nacht zuvor 1g Chloral- durat ^R ; Synapause ^R 2mg (Östriol) bis 2 Tage vor dem Test Hysterektomie vor 2 J.	4,5
55	M.D.	w	24	295.7	Ovulat.-Hemmer Ovanon ^R bis 3 Tage vor dem Test	7,9
15	L.K.	w	32	295.7	schlaflose Nacht Ovulat.-Hemmer Neogynon ^R Menstruation	1,1
9	R.H.	m	23	295.7	in vorausgehenden 2 Tagen ^R insgesamt 100 mg Valium ^R und 2 g Chloralduurat ^R	1,8
46	M.H.	m	29	295.7	—	30,0
26	C.H.	m	23	295.7	—	0,9
51	E.O.	m	40	295.7	—	0,9
62	O.Z.	m	22	295.7	—	0,9

N (total) = 8; N (weiblich) = 3; N (männlich) = 5;

HGH-Konzentration in ng/ml.

Alle Patienten waren stationär.

Tabelle 5: Zusammensetzung der Patientengruppe mit Schizophrenie

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	ICD-Nr.	Bemerkungen/Medikamente	HGH-Maximum
60	G.H.	w	27	295.3	--	1,2
56	S.J.	w	29	295.3	Nacht zuvor 750mg Cloral-40.0 durat ^R ; Ovulat.-Hemmer Sequilar ^R Menstruation	
58	J.L.	w	26	295.3	--	22,5
53	E.C.	m	23	295.0	--	4,9
63	J.F.	m	20	295.3	--	9,2
35	J.O.	m	35	297.9	seit 4 ^R Tagen 1g Chloral- durat ^R	9,0
54	C.R.	m	23	295.0	seit 10 J. Hasch bis vor 1 Woche, möglicherweise chron.persist.Hepatitis, labor=chemisch o.B.	40,0
34	R.S.	m	34	295.1	--	11,5
28	K.V.	m	28	295.2	--	8,6
27	E.W.	m	38	295.6	Nacht vorher 0,5 g Chloraldurat ^R	4,0

N (total) = 10; N (weiblich) = 3; N(männlich) = 7;

HGH-Konzentration in ng/ml.

Alle Patienten waren stationär.

Problematisch war die Gewährleistung von Grundumsatzbedingungen in Bezug auf ausreichenden Nachtschlaf. Dies traf in besonderer Weise für schizoaffektive Psychosen oder stark halluzinierende Patienten zu, betraf in einigen Fällen aber auch depressive Kranke.

Als schlafanstoßendes Medikament war jedoch nur Chloralhydrat erlaubt, in einigen Fällen wurden auch Benzodiazepine gegeben (s. Tabelle 2, 3, 4 u. 5).

Vor Beginn der Untersuchung mußte bei jedem Patienten durch zwei Psychiater die Verdachtsdiagnose abgegeben werden. Die Beurteilung erfolgte bei depressiven Patienten (Gruppe I u. II) mittels der Depressionsskala nach Hamilton (71), bei den übrigen Patienten (Gruppe III u. IV) durch das Dokumentations-System der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP; 5), Bogen Nr. III. Soweit dies der Zustand des betreffenden Patienten erlaubte, wurde der Ablauf der Untersuchung ausführlich durchgesprochen und dabei insbesondere versucht, eventuell bestehende Ängste abzubauen bzw. zu mindern.

Ambulante Patienten erhielten für die Anfahrt dieselben Anweisungen wie Probanden. Dies galt auch sinngemäß für alle anderen Punkte, ebenso mußten etwaige Medikamente abgesetzt werden. In zwei Fällen kamen die Patientinnen trotz dieser Anweisungen selbstfahrend mit dem Wagen zur Untersuchung (Nr. 7 u. Nr. 19).

Die endgültige diagnostische Einordnung der Patienten erfolgte abschließend durch zwei Psychiater, die nicht an den vorausgegangenen Untersuchungen teilgenommen hatten und keine Information über die Messergebnisse besaßen, nach Durchsicht der Krankengeschichte und der Befunde. Die dann von diesen abgegebene Diagnose legte die Einordnung des jeweiligen Patienten fest. Diagnostisch unklare Patienten nahmen an der Auswertung nicht teil.

In einer Sonderbestimmung zur Kontrolle des Freien Fettsäureserumspiegels waren fünf der hier sieben berücksichtigten Patienten nicht aus der untersuchten Gesamtpopulation, wobei eine diagnostische Einordnung bei einigen Patienten nicht möglich war.

Tabelle 6 stellt die einzelnen Patientengruppen noch einmal im Zusammenhang dar.

Tabelle 6: Gruppenverteilung der Patienten nach Diagnose und Geschlecht mit Altersmittelung und Vergleich zu Kontrollpersonen.

Gruppe		total	Alter	weibl.	Alter	männl.	Alter
Gruppe I	35	41,0 ±14,2	19	40,9 ±15,4	16	41,2 ±13,1	
Gruppe II	9	49,8 ±14,7	7	45,1 ±13,2	2	66,0 ± 2,0	
Gruppe III	10	31,4 ±10,4	6	37,3 ± 8,8	4	22,5 ± 4,5	
Gruppe IV	8	30,8 ± 8,0	3	36,3 ± 5,9	5	27,4 ± 7,6	
Gruppe V	10	28,3 ± 5,8	3	27,3 ± 1,6	7	28,7 ± 7,0	

Gruppe I = Kontrollen;

Gruppe II = Endogen-depressive und Involutionsdepression;

Gruppe III = neurotisch und reaktiv Depressive;

Gruppe IV = schizoaffective Patienten;

Gruppe V = Schizophrene..

2.3. Versuchsablauf

Sofort nach Ankunft auf der Station wurden die Probanden oder Patienten ins Untersuchungszimmer geführt. Die Untersuchung wurde im Liegen vorgenommen. Zumeist erfolgte die gleichzeitige Untersuchung von zwei Personen, wobei jedoch Probanden und Patienten immer von einander getrennt waren. Für angenehme Zimmertemperatur war Sorge getragen. Sobald die Testpersonen eine entspannte Lage eingenommen hatten, wurden Blutdruckwerte mittels Oberarmmanschette sowie peripherer Puls bestimmt und anschließend durch Punktion der Vena cubitalis ein venöser Zugang geschaffen. Dies geschah mittels des Medicut^R-Systems (Sherwood), das dann zwischen den Blutabnahmen mit einem Braunülenstopfen verschlossen wurde. Durch Einspritzen von 0,5-1ml heparinisierte Kochsalzlösung (0,1ml=500^E Heparin NOVO/100ml 0,9%ige Kochsalzlösung) in den Medicut nach jeder Abnahme konnte dieser offengehalten werden. Insgesamt wurde für folgende Bestimmungen Blut entnommen:

Wachstumshormon, Blutzucker, Noradrenalin, Dopamin-Beta-Hydroxylase sowie bei Sonderbestimmungen Monoaminoxidase (MAO), Freie Fettsäuren (FFS) und Clonidinplasmaspiegel. Die Abnahmezeiten und die notwendigen Blutvolumina können dem nachfolgenden Schema entnommen werden (Tabelle 7). Nicht darin enthalten ist die Probengewinnung zur Blutzuckerbestimmung, die gesondert angegeben wird.

Tabelle 7: Zeitfolge der Blutabnahme und Blutvolumina in ml

Zeit	-60	-30	0	15	30	45	60	75	90	105	120
HGH	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
DBH			2								
NA	5		5				5				5
MAO		10									
FFS			2		2						
Clonidin				20		20		20			

Die erste Blutabnahme erfolgte unmittelbar nach dem Legen des Medicuts, d.h. zur Zeit -60 Minuten. Das Blut wurde hier und später mit heparinisierten 10-Mililiter-Monovetten vorsichtig aspiriert und sofort zur Kühlung weitergegeben. Fünf Minuten vor jeder Entnahme wurden Puls und Blutdruck gemessen.

An die Blutentnahme zum Zeitpunkt 0 schloß sich die Injektion von einer Ampulle Clonidin (=Catapresan^R, 0,15mg gelöst in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung) über zehn Minuten an. Dabei erfolgte laufende Blutdruckkontrolle. Für eventuelle Kollapszustände durch massiven Blutdruckabfall stand als Antidot Priscol^R(=Tolazolin) bereit.

Zur psychopathologischen Befunderhebung bekamen Patienten und Probanden in der Stunde vor Injektionsbeginn die Befindlichkeitsliste nach von ZERSEN (214) und die im Hause verwandte 100-Milimeterskala zur Selbstbeurteilung vorgelegt. Beide Skalen waren spontan anzukreuzen, evtl. Apsprachen untereinander blieben durch ständige Kontrolle der Testpersonen unterbunden. Die Probanden und Patienten wurden angehalten, auftretende Nebenwirkungen, insbesondere nach der Injektion, sofort anzugeben. Durch die ständige Überwachung konnte auch gewährleistet werden, daß keiner der Untersuchten die Möglichkeit besaß einzuschlafen. Gespräche zur Ablenkung und das Hören leiser Radiomusik waren erlaubt, jedoch wurde insgesamt auf eine ruhige Umgebung geachtet.

Nach Abnahme der letzten Blutprobe und Entfernung des Medicuts erfolgten noch weiterlaufende Blut- und Pulskontrollen zur Beurteilung der Kreislauffunktion. Nach einem Mittagessen mit Kaffee und je nach Blutdruck Gabe einer Tablette Akrinol^R wurden die Testpersonen angehalten, eine oder mehrere Stunden im Untersuchungsraum zu schlafen. Die Entlassung ambulanter Testpersonen erfolgte nach ausreichender Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse und des subjektiven Wohlbefindens. Zur besseren Quantifizierung der Kreislaufsituation wurde

im weiteren Verlauf bei Probanden und Patienten nach Untersuchungsende ein modifizierter Schellong-Test durchgeführt. Zunächst erfolgten zwei Messungen zur Ausgangswertbestimmung im Liegen. Daran schlossen sich drei Messungen im Aufsitzen im Bett sowie drei weitere Messungen im Stehen an. Dabei erfolgte die erste Messung sofort nach Änderung der Körperhaltung, alle weiteren im Abstand von einer Minute, wobei Pulsfrequenz und Blutdruckwert synchron bestimmt wurden. Drei Messungen im Liegen schlossen den Schellong-Test ab.

2.4. Verarbeitung der Blutproben

Unmittelbar nach der Abnahme wurde nach Abtrennung eines Quantums zur Blutzuckerbestimmung das Blut 20 Minuten im Eiswürfelbad (-4 Grad Celsius) gekühlt. Lediglich bei der Noradrenalinprobe mußte vor der Kühlung als Schutz vor weiterem Abbau reduziertes Glutathion (=GSH; 75µl einer Lösung von 1,25 g GSH in 10 ml Aqua bidest.) zugesetzt werden. Die andersartige Bearbeitung der Freien Fettsäure-Probe ist bei der Bestimmungsmethodik angegeben. Dies gilt auch für die Monoaminoxidase-Bestimmung.

Nach der Kühlung konnten die Blutproben in der Hettich-Tischzentrifuge Typ EBA/3/S bei 5000U/min. über 15 Minuten zentrifugiert werden. Anschließend wurde das überstehende Serum vorsichtig abpipettiert und in vorbereiteten Eppendorfgläschen bei -20 Grad Celsius tiefgefroren. Tabelle 8 gibt die benötigten Serummindestmengen in ml pro Bestimmung an. Der Faktor 2 erklärt sich durch grundsätzlich doppelte Probenkonservierung pro Abnahmezeit, ausgenommen Clonidin.

Tabelle 8: Abnahmeschema der Blutproben zur Clonidinbestimmung

HGH	DBH	NA	Clonidin
2 x 0,5	2 x 0,5	2 x 1,0	10 ml

HGH = Wachstumshormon

DBH = Dopamin-beta-Hydroxylase

NA = Noradrenalin

2.5. Bestimmung der Blutglucosekonzentration

Sofort nach der Entnahme wurden zu jedem Abnahmezeitpunkt 100 Mikroliter Blut für die Bestimmung der Blutglucosekonzentration abpipettiert und mit der Lösung URAC^R zur Enteiweißung versetzt. Nach Beendigung der Untersuchungen erfolgte die quantitative Messung mit der GOD-Methode (208). Die gesamten Reagenzien zur Glucosebestimmung werden von der Firma Boehringer Mannheim hergestellt.

2.6. Wachstumshormonbestimmung

Die Bestimmung der HGH-Proben wurde im wesentlichen nach der Arbeit von Molinatti et al. (130) vorgenommen. Es handelt sich hierbei um einen Radioimmunassay (RIA), dessen Prinzip nachstehend kurz erläutert werden soll. Unmarkiertes Antigen in Standardkonzentrationen oder Serumproben konkurriert mit radioaktiv markiertem Antigen um die Bindungsstellen eines spezifischen Antikörpers, wodurch der Anteil des an den Antikörper gebundenen markierten Antigens reduziert wird. Da hier eine chemische Gleichgewichtsreaktion vorliegt, stehen gebundene Radioaktivität und Antigenkonzentration im Patientenserum oder Standard in einem umgekehrten Verhältnis zueinander. Nach entsprechender Inkubation können gebundene und freie Fraktion voneinander getrennt und die radioaktiven Proben nach Einstellung des für den betreffenden Tracer (Markierungssubstanz) frequenzgerechten Spektrums im Szintillationsgerät gemessen werden. Mit Hilfe einer Standardkurve erfolgt die Umrechnung der gemessenen Aktivitäten in die jeweilige Maßeinheit. Die für die hier angeführten Bestimmungen notwendigen Reagenzien wurden in einen fertigen Satz von der Firma Sorin (Italien), Auslieferung in der BRD durch Isotopendienst West (Sprendlingen) bezogen.

Der benutzte Bestimmungsansatz bestand aus Nullwert, fünf Standardverdünnungen für die Konzentrationsbereiche 0,5, 1,25, 2,5, 5,0 und 10,0 ng/ml, der sogenannten unspezifischen Bindung, mit Puffer 1:3 verdünnten Serumproben sowie Totals zur Kontrolle der Gesamtaktivität im Ansatz. Dem Nullwert (Borat-Puffer) sowie den Standards und Serumproben wurde nun Meerschweinchen--HGH-Antiserum hinzugefügt und anschließend diesen und den unspezifischen Bindungskontrollen lyophilisiertes Human-Serumalbumin zugesetzt. Nach sechsstündiger Inkubation im Schüttelbad bei 37 Grad Celsius mit nachfolgender Zentrifugation (1-2 Minuten) zur Vermeidung von Substanzverlusten konnte dann J-125-markiertes HGH zugegeben werden. Ab diesem Schritt erfolgte das Ansetzen der Totals. Nun folgten erneute Inkubation wie oben, jedoch für 18 Stunden und daran anschließend Zentrifugation. Nach Beimengung des lyophilisierten Präzipitations-Antiserums und einstündiger Inkubation wurde die Trennung mittels zweimaliger Zentrifugierung und vorsichtigen Dekantierens des Überstandes durchgeführt. Dabei erwies sich eine Modifikation der Zeit und g-Zahl (hier 25 Minuten bei 3300 g) als sehr vorteilhaft.

Es sei hervorgehoben, daß bei allen Bestimmungen zwei Testseren mitgeführt wurden, deren Bearbeitung analog zu den anderen Proben erfolgte. Die Testseren waren durch Verdünnung eines Akromegalen-Serums (bezogen aus dem Labor Dr. v. Werder, II. Med. Klinik der Universität München) auf 2,9 bzw. 4,9 ng/ml eingestellt. Diese und alle anderen Proben wurden dreifach bestimmt. Die Aktivitätsmessungen erfolgen in dem Gamma Sample Counter GTL 300-500 der Firma Wallac zweikammerig über 120 Sekunden für jedes Röhrchen. Bei der Auswertung stand statt der üblichen Methode der Eichkurvenberechnung ein computergesteuertes Verfahren in der Abteilung von Prof. Dr. Scriba (II. Med. Klinik der Universität München) zur Verfügung. Bei dieser sogenannten Spline-Approximation bildet der Rechner zwischen den einzelnen Meßpunkten der aus Nullwert und Standardverdünnungen berechneten

Standardkurve Abschnitte von kubischen Polynomen, wobei die Gesamtheit der Kurvenstücke die eigentliche Spline-Funktion darstellt. Hierdurch wird eine optimale Kurvenglättung erreicht (107). Mit diesem Verfahren können Konzentrationsbereiche zwischen 0,1 und 10 ng/ml ausgewertet werden, wobei der höchste Empfindlichkeitsbereich (Steilstück der Standardkurve) zwischen 1 und 5 ng/ml liegt. Dies zwingt aber im allgemeinen zu dem auch hier vorgenommenen Verdünnen der Proben.

In der bei RIAs üblichen Weise tolerierten wir Variationskoeffizienten bis 15% innerhalb einer Dreifachmessung, andernfalls wurden die Bestimmungen wiederholt. Lediglich in sehr niedrigen Konzentrationsbereichen, die sehr viel niedriger lagen als 5 ng/ml, war dies häufiger notwendig.

2.7 Bestimmung der Dopamin-beta-Hydroxylase (DBH)
Die angegebene Methode wurde hier im Hause entwickelt (105). Zunächst werden 0,5 ml Serum mit einem Gemisch aus verschiedenen Substanzen inkubiert. Dieses Gemisch enthält neben Puffern das Substrat, radioaktiv markiertes Tyramin (^{14}C -Tyramin). Tyramin ist ein p-Aminoäthylphenol und dekarboxyliertes Abbauprodukt der aromatischen Aminosäure Tyrosin. Zur Entwicklung der Aktivität in dem Gemisch müssen Ascorbat und Kupfer zugesetzt werden. Nach 40 Minuten Inkubationszeit bei 37 Grad Celsius wird nun ein Aliquot des Inkubationsgemisches (0,02ml) direkt auf eine Silicagel-Fertigplatte aufgebracht, um das Reaktionsprodukt ^{14}C -Octapamin dünn-schicht-chromatographisch vom nicht umgesetzten ^{14}C -Tyramin aufzutrennen. Die Entwicklung wird mit einem Chloroform-/Menthanol-/Essigsäure-/Wärmegemisch durchgeführt. Anschließend erfolgt das Scanning der Platten. Man erhält auf diese Weise zwei Radioaktivitäts-Peaks, die deutlich von einander unterschieden werden können. Der erste Peak wird durch noch vorhandenes Tyramin hervorgerufen, während der zweite Peak durch das Produkt der Beta-Hydroxylation von Tyramin, Octapamin verursacht wird. Die DBH-Aktivität wird in Nanomol hydroxylierten Tyramins (=Octopamin) pro ml Serum und Stunde

ausgedrückt. Der Standard-error der Methode beträgt nach MARKIANOS 3,4%. Bei unseren Messungen wurden zunächst Zweifach- und im weiteren Verlauf Dreifachbestimmungen durchgeführt. Dabei ergab sich zumeist eine gute Übereinstimmung bei den Mehrfachmessungen. Variationskoeffizienten bis 15% wurden toleriert, bei darüber hinausgehenden Abweichungen jedoch die Bestimmung wiederholt.

2.8. Bestimmung des Noradrenalins (NA)

Die Bestimmung des NA erfolgte radioenzymatisch nach der Methode von D.P.Henry (78) bei der Plasmanoradrenalin (=unbekannte Noradrenalinmenge) mit Hilfe der Phenyläthanolamin-N-Methyl-Transferase (PNMT) und radioaktiv(mit Tritium) markiertem Schwefel-Adenosyl-Methionin (SAM^3) zu radioaktiv markiertem Adrenalin (Adrenalin- H^3) metabolisiert wird.

Im ersten Reaktionsschritt werden 200 μ l Plasma mit einem Gemisch aus $SAM-H^3$ (Hersteller New England Nuclear, Boston, USA) und PNMT (Präparation nach Methode D.P.Henry) sowie Tris-Puffer inkubiert.

Nach 30 Minuten wird die Umsetzung mit Phosphat-Puffer (pH 10) zum Stillstand gebracht.

Daraufhin werden die Katechole selektiv durch Alumina in alkalischem Milieu adsorbiert, das anschließend durch dreimalige Zugabe von Wasser ausgewaschen wird.

Im nächsten Schritt erfolgt die Extraktion des markierten Adrenalins mit 0,1 n Perchlorsäure.

Die Bestimmung des markierten Adrenalins geschieht durch zweimalige Messung hintereinander über je eine Minute in einem SL 30 Liquid Scintillation Spectrometer der Firma Intertechnik. Zur Umrechnung benutzt man eine besondere Formel. Jede Probe wurde als Doppelbestimmung angesetzt. Die Sensibilität der Methode beträgt nach Angaben des Autors 25 pg. Sie gilt als spezifisch für Noradrenalin.

2.9. Bestimmung der Freien Fettsäuren (FFS)

Die im folgenden aufgeführten Bestimmungen wurden im Institut für Klinische Chemie (Prof. Knedel) des Universitätsklinikums Großhadern durchgeführt. Das Vorgehen beruhte dabei auf der Arbeit von GRÜNERT (68). Zunächst sei kurz das Prinzip der Methode erläutert, worauf dann ein Abriß des Verfahrens folgen soll.

Nach saurer Extraktion der Lipide des Serums erfolgt im nächsten Reaktionsschnitt eine selektive, weder zu Umesterungen vorhandener Fettsäureester noch zu Isomerisierungen führende Veresterung der Fettsäuren mittels eines beliebigen Alkyljodides. Die Bestimmung wird gaschromatographisch durchgeführt. Bei der Probenentnahme wurden unmittelbar 2 ml Blut abgetrennt, 1 Stunde bei Raumtemperatur in Glasgefäßen stehen gelassen und daraufhin zentrifugiert. Nach dem Zentrifugieren wurde das überstehende Serum vorsichtig dekantiert und in einem Reagenzglas mit Glasschliffstopfen durch Schütteln homogenisiert und noch am selben Tage zur Bestimmung weitergeleitet. Im Fettsäurelabor erfolgte der Zusatz von organischem Lösungsmittel und Kühlung bis zum nächsten Tag, an dem die Abtrennung der organischen Lösung vom denaturierten Protein und die Verdampfung des Lösungsmittels durchgeführt wurde. Die Veresterung der Fettsäuren geschah über Kaliumcarbonat mit Methyljodid. Nach diesem Reaktionsschritt folgte die gaschromatographische Bestimmung, wobei zur Trennung Glassäulen (mit Chromosorb WAW, 80-100 mesh, Beschichtung mit 10%igem DEGS) benutzt wurden.

Zur Auswertung erfolgte der Vergleich über Peakflächen. Über die bekannte Konzentration eines vom Extrations-schritt ab mitgeführten inneren Standards und der zugehörigen Peakflächen konnte über eine geeignete Formel direkt auf die vorliegende Konzentration jeder einzelnen Säure umgerechnet werden, wobei gesondert die Angabe der Konzentrationen (mmol/l) bzw. Prozentanteile an der Gesamtkonzentration der Freien Fettsäuren für

Palmitin-, Stearin- und restliche Säuren sowie der Gesamtkonzentration erfolgte. Die Präzision der Methode wurde jeweils mit Liponorm (Firma Molter) überprüft.

2.10. Bestimmung des Clonidin-Plasmaspiegels

Hier wird nur das Prinzip der Bestimmungsmethode angegeben, die von der Firma Boehringer in Ingelheim ohne wesentliche Änderungen nach der Beschreibung von DRAFFAN (38) erfolgte.

Es handelt sich hierbei um eine massenspektrographische Methode, die auf einer Isotopenverdünnungstechnik beruht. Dabei wird mit Deuterium markiertes Clonidin als innerer Standard und Schlepper in der Extraktion und anschließenden GC-MS-Messung benutzt. Auf Grund der Linearität des Peakhöhenverhältnisses m/e 257 vs. m/e 263 im Meßbereich kann die Wirkstoffkonzentration im Plasma mittels einer Eichkurve ermittelt werden. Die jeweils angegebenen Konzentrationen stellen Mittelwerte aus vier Einzelmessungen dar.

2.11. Statistische Auswertungen

Anfangs wurde eine Korrelationsberechnung aller vorhandenen Parameter vorgenommen. Die Signifikanzberechnungen für Unterschiede in der HGH-Ausschüttung zwischen Patienten und Kontrollen erfolgten zunächst mit dem t-Test nach STUDENT für ungepaarte Stichproben. Auf Grund hoher Varianzen und zumeist fehlender Normalverteilungen wurden die Berechnungen für HGH unter Verwendung des zweiseitigen U-Testes nach MANN und WHITNEY wiederholt. Dieses Verfahren fand auch für die Überprüfung weiterer Parameter seine Anwendung.

Als signifikant galten Unterschiede mit einer Wahrscheinlichkeit von kleiner 5%.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung des Untersuchungsgutes

Für die Auswertung konnten insgesamt 72 Personen berücksichtigt werden. Über Anzahl, Alter- und Geschlechtsverteilung gibt die Tabelle 6 Auskunft. Einzelheiten zu jeder Testperson finden sich in den jeweiligen Tabellen 1, 2, 3, 4 und 5.

Es wurden 38 Frauen und 34 Männer untersucht. In die Sonderuntersuchungen zur Bestimmung des Serumspiegels der Freien Fettsäuren wurden 5 Patienten, die in der übrigen Auswertung nicht Berücksichtigung fanden, zusätzlich einbezogen (s. Tabelle 13 Seite 83). Weiterhin wird auf einen Patienten mit manischem Syndrom eingegangen. Im folgenden sei nun zunächst das Verhalten des Wachstumshormons bei Patienten und Kontrollpersonen beschrieben.

3.2. Einzel- und Mittelwertsverläufe des Wachstumshormons

Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Mittelwertskurven für jede der fünf Gruppen über den gesamten Meßzeitraum. Geht man wie in der Einführung geschildert von einem physiologischen Basalwertbereich mit 5 ng/ml als obere Grenze aus, so liegen alle mittleren Ausgangs- und insbesondere Nullwerte deutlich darunter. Die Maxima liegen alle im Meßintervall 45-60 Minuten nach Stimulation, wobei allerdings die Anstiegssteilheit unterschiedlich erscheint. Daher konnte daran gedacht werden, daß die Gruppen in ihrem Stimulationsverhalten durch Berechnung der Flächenintegrale unterhalb der dargestellten Kurven zu unterscheiden seien, wobei das Schwergewicht auf dem evtl. Unterschied zwischen Kontrollen einerseits und Patienten andererseits lag.

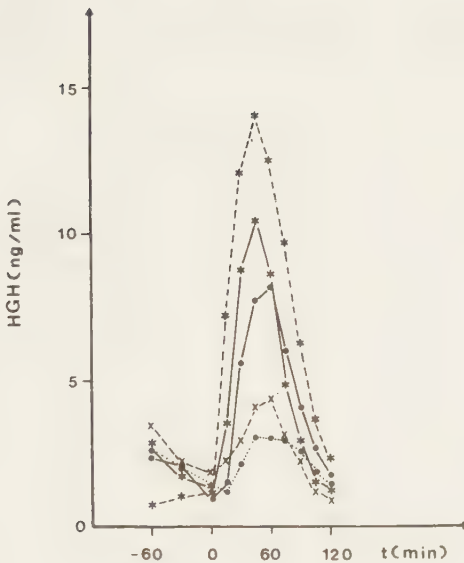


Abbildung 1: Mittelwertverlauf des Wachstumshormones während der gesamten Untersuchungsdauer bei Kontrollen und Patienten

- *-----* Schizophrene Patienten (N = 10)
- *———* Neurotisch-depressive Patienten (N = 10)
- Kontrollen (N = 35)
- x-----x Schizoaffective Patienten (N = 8)
- Endogen-depressive Patienten (N = 9)

Bei ausreichender Homogenität der Varianzen ließ sich hier der zweiseitige t-Test für ungepaarte Stichproben nach STUDENT verwenden, jedoch waren die Unterschiede auf dem 5% Niveau nicht signifikant.

Die HGH-Sekretionsmaxima einer jeden einzelnen der 72 Testpersonen zeigt die Abb. 2 zusammen mit den Mittelwerten für die geschlechtsunterschiedenen

Untergruppen. Nicht darin enthalten ist der Patient mit manischem Syndrom, der 3,7 ng/ml maximal nach Stimulation sezernierte.

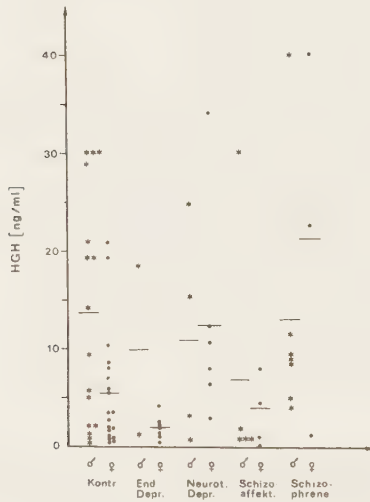


Abbildung 2: HGH-Sekretionsmaxima jedes Probanden und Patienten.

— = mittlere HGH-Sekretionsmaxima

* = ♂ • = ♀

Will man die Mittelwertkurven der einzelnen Gruppen miteinander hinsichtlich signifikanter Unterschiede vergleichen, so muß man die Ausreißer in einigen Gruppen berücksichtigen. Besonders fallen diese bei den Schizophrenen beiderlei Geschlechts auf, sind aber auch bei schizoaffektiven Männern und neurotisch-reaktiv-depressiven Frauen ausgeprägt. Hierdurch sind hohe Varianzunterschiede bedingt, die bei den Signifikanzberechnungen stören. Aus diesem Grunde mußten die zunächst mit dem zweiseitigen t-Test für unabhängige

Stichproben nach STUDENT durchgeführten Signifikanzanalysen mit dem U-Test nach MANN und WHITNEY wiederholt werden. Tabelle 9 zeigt beide Analysen im Vergleich.

Tabelle 9: Signifikanzanalysen der maximalen HGH-Mittelwerte von Kontrollpersonen und Patienten

	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III		Gruppe IV	
	t-Test	U-Test	t-Test	U-Test	t-Test	U-Test	t-Test	U-Test
Gr. II	p=0,04	n.s.	-	-	-	-	-	-
Gr. III	n.s.	n.s.	p=0,05	p<0,05	-	-	-	-
Gr. IV	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	-
Gr. V	n.s.	n.s.	p=0,04	p<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	p<0,05

Gruppe I = Kontrollen; Gruppe II = endogen Depressive und Patienten mit Involutionsdepression ;
 Gruppe III = neurotisch und reaktiv Depressive;
 Gruppe IV = Schizoaffektive Patienten;
 Gruppe V = Schizophrene.
 n.s. = nicht signifikant ($p \geq 0,05$).

Wie stark die Varianzunterschiede sind, zeigt sich darin, daß im U-Test der Signifikanzunterschied zwischen Kontrollen und endogen Depressiven aus dem t-Test nicht mehr nachweisbar ist. Gegensätzlich verhält es sich im Vergleich Schizoaffektive-Schizophrene.

Anhand von Abbildung 2 entsteht ein Bild von der Anzahl der Responder und Nonresponder in den einzelnen Gruppen. Diese seien noch einmal tabellarisch zusammengefaßt.

Tabelle 10: Anzahl der Responder und Nonresponder in den einzelnen Gruppen

Gruppe	total	R	N	w. total	R	N	m. total	R	N
I	35	19	16	19	8	11	16	11	5
II	9	1	8	7	0	7	2	1	1
III	10	7	3	6	5	1	4	2	2
IV	8	6	2	3	1	2	5	1	4
V	10	7	3	3	2	1	7	5	2

Gruppe I = Kontrollen;

Gruppe II= endogen Depressive und Patienten mit Involutional-depression;

GruppeIII= neurotisch und reaktiv Depressive;

Gruppe IV= Schizoaffektive Patienten;

Gruppe V= Schizophrene.

R = Responder; N = Nonresponder; total = Gesamtstärke der Gruppe; w. total = Gesamtzahl der weiblichen und m. total = Gesamtzahl der männlichen Testpersonen in der jeweiligen Gruppe.

Responder werden dabei alle die Testpersonen genannt, deren maximaler Sekretionswert nach Clonidin-Stimulation oberhalb von 5 ng/ml lag. Betrachtet man Abbildung 2 und Tabelle 10 so fällt der Unterschied zwischen Männern und Frauen auf, was besonders in der zahlenmäßig stärksten Gruppe, der Kontrollgruppe, deutlich wird. Innerhalb der weiblichen Kontrollgruppe überwiegen die Nonresponder gegenüber den Respondern, bei den männlichen Kontrollen ist dies umgekehrt.

Bei der Signifikanzberechnung lassen sich auch hier wie bei den Vergleichen der verschiedenen diagnostischen Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf Grund hoher Varianzunterschiede im U-Test finden, wohingegen im t-Test Signifikanzniveau erreicht wird ($p=0,02$).

Recht eindeutig sind die Ergebnisse bei den Patienten der Gruppe II (endogen Depressive oder Patienten mit Involutionsdepression), hier allerdings durch das einheitliche Verhalten der weiblichen Testpersonen bestimmt, die allesamt nicht vermehrt ausschütteten.

Ausgeprägte Tendenzen finden sich auch in der Gruppe III (neurotisch und reaktiv depressive Patienten) bei den zumeist deutlich sezernierenden Patientinnen und in Gruppe IV (Schizoaffective) und Gruppe V (Schizophrene).

Männliche Patienten der Gruppe IV sind überwiegend Non-responder im Gegensatz zu männlichen Testpersonen der Gruppe V.

Alle anderen geschlechtsunterschiedenen Sekretionsantworten sind auf Grund der kleineren Anzahl weniger eindeutig.

Bei der Analyse des Sekretionsverlaufes finden sich nahezu identische Kurvenformen bei weiblichen und männlichen Kontrollen, wobei lediglich die unterschiedliche Sekretionshöhe deutlich hervortritt (Abb. 3). Die in dieser Abbildung im Vergleich zur Abbildung 2 leicht veränderten Sekretionsmaxima erklären sich dadurch, daß nicht jede Testperson zur selben Testzeit maximal nach Stimulation ausschüttete, so daß eine Mittelwertbildung aus den vorkommenden Maximalausschüttungen (Abb. 2) etwas andere Resultate finden läßt, als eine chronologische Mittelwertkurve, wo an einem Meßpunkt nicht alle Maxima liegen (Abb. 3).

Prämenopausenfrauen in ihrer maximalen Sekretion noch weit unter der der männlichen Kontrollen.

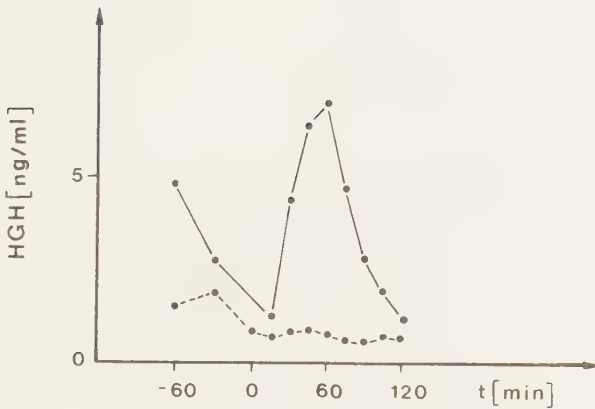


Abbildung 4: Mittelwertsverlauf des Wachstumshormons bei Kontrollen, getrennt nach Prae- und Postmenopause.

- — • Praemenopause (N=13)
- - - - • Postmenopause (N=6)

Besonders ausgeprägt sind auch die Unterschiede bei weiblichen und männlichen Testpersonen in der Gruppe II (endogene Depression und Involutionsdepression), über die allerdings auf Grund der niedrigen Anzahl insbesondere der männlichen Teilgruppe (N=2) keine statistische Aussage möglich ist (Abb. 5).

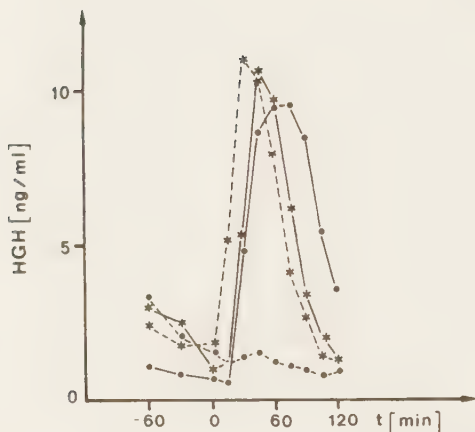


Abbildung 5: Mittlere Wachstumshormonsekretion bei endogen und neurotisch depressiven Patienten während der gesamten Untersuchungsdauer.

- ——— • endogen depressive Patienten, Männer (N=2)
- - - - - • endogen depressive Patienten, Frauen (N=7)
- * ——— * neurotisch depressive Patienten, Männer (N=4)
- * - - - - * neurotisch depressive Patienten, Frauen (N=6)

Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß ein Patient (Nr. 47) als bipolar-depressiv diagnostiziert wurde.

Unterteilt man andererseits die weiblichen Testpersonen dieser Gruppe noch einmal in Prä- und Postmenopausenfrauen, so zeigen sich hier zwischen diesen Untergruppen im Gegen-

satz zu den weiblichen Kontrollen keine Unterschiede (Abb. 6).

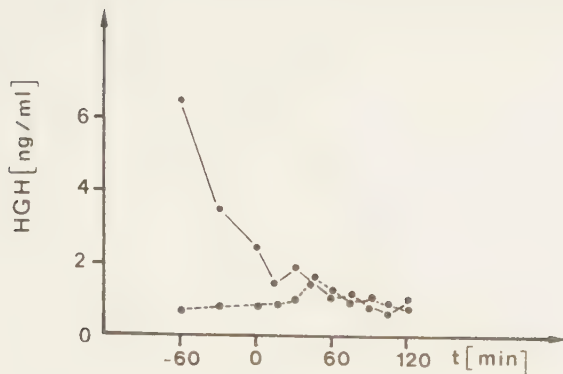


Abbildung 6: Mittelwertverlauf des Wachstumshormons bei endogen depressiven Patientinnen, getrennt nach Prä- und Postmenopause während der gesamten Untersuchungsdauer

- ————— • endogen depressive Frauen, Prämenopause (N=3)
- - - - - - • endogen depressive Frauen, Postmenopause (N=4)

Die hohen Ausgangswerte sind - wie dargestellt - im wesentlichen durch einen Ausreißer bedingt.

In der Gruppe III (neurotisch und reaktiv depressive Patienten) ist das Sekretionsverhalten bei Patientinnen dem der Patienten vergleichbar, allerdings sezernieren erstere im Mittel maximal ein Meßintervall früher (Abb. 5).

Deutlich unterschiedliche Sekretionsmaxima finden sich hingegen bei männlichen schizoaffektiven Patienten im Vergleich zu schizoaffektiven Patientinnen (Abb. 7). Die ausgeprägtesten Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Testpersonen weisen jedoch schizophrene Patienten auf.

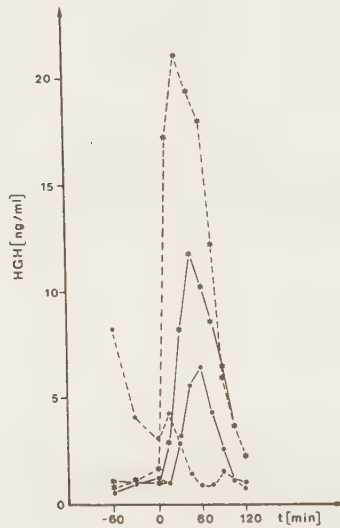


Abbildung 7: Mittelwertverlauf des Wachstumshormons bei schizophrenen und schizoaffektiven Patienten, getrennt nach Geschlecht.

- * - - - - * schizophrene Frauen (N=3)
- * ———— * schizophrene Männer (N=7)
- ———— • schizoaffektive Männer (N=5)
- - - - - • schizoaffektive Frauen (N=3)

3.3. Wachstumshormonssekretion und Altersabhängigkeit

Bei Betrachtung des unterschiedlichen Sekretionsverhaltens von Prä- und Postmenopausenfrauen konnte bereits der Eindruck einer altersabhängigen Sekretionsleistung entstehen. Dies wurde bei den Kontrollen geschlechtsunterschieden überprüft. Bei den männlichen Kontrollen finden sich nahezu gleichmäßig hohe Werte in der Dekade 20-29 Jahre (Abb. 8).

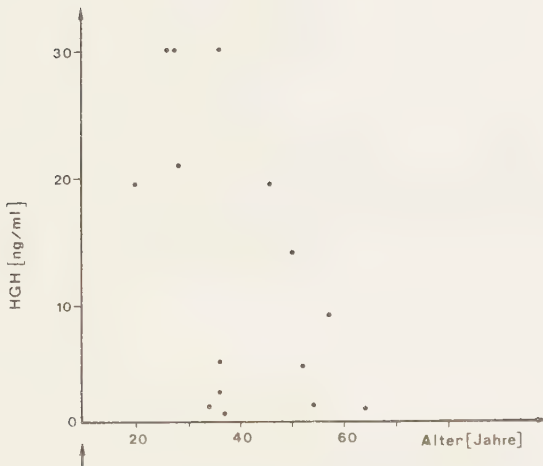


Abbildung 8: Maximale Wachstumshormonsekretion in Abhängigkeit vom jeweiligen Alter bei männlichen Kontrollen (N=16).

In den übrigen Dekaden - soweit stärker besetzt - sieht man weitgehend breitgestreute Werte. Überraschend ist dabei die zumeist niedrige Sekretionsleistung der 30-39 Jährigen, wobei aber zwei dieser Kontrollen im Sonderversuch nach Alkoholkarenz hoch und sehr hoch ausschütteten (siehe weiter unten).

Im Vergleich zu den männlichen Kontrollen stellt sich das Bild bei den Probandinnen einheitlicher dar (Abb. 9).

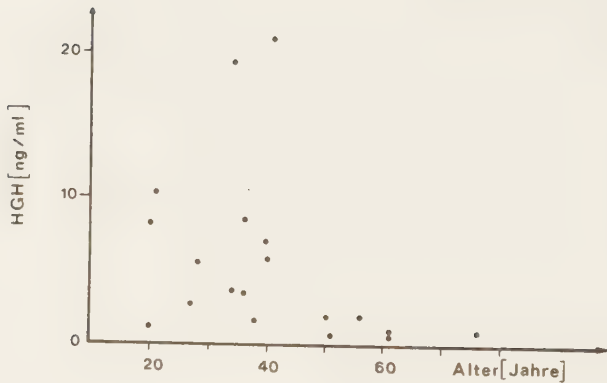


Abbildung 9: Maximale Wachstumshormonsekretion in Abhängigkeit vom jeweiligen Alter bei weiblichen Kontrollen (N=19).

Sieht man von zwei hohen Ausreißern in den Dekaden 30-39 und 40-49 und einer 20-jährigen Nonresponderin ab, so hat man eher den Eindruck einer mit dem Alter langsam fallenden Sekretionsleistung.

Allerdings ist die Dekade 40-49 in ihrer Besetzung zu ungleich verteilt, was die Deutung erschwert. Eine signifikante Korrelation zwischen Alter und GHG läßt sich in beiden Kontrolluntergruppen aber nicht nachweisen.

3.4. Wachstumshormonsekretion und Menstruations- zyklus

Bereits vorausgehend waren anhand von unterschiedlichem Sekretionsverhalten der Postmenopausenfrauen gegenüber Frauen in der Praemenopause Zykluseinflüsse deutlich geworden. Es lag nahe, innerhalb der jüngeren weiblichen Testpersonen das Zyklusgeschehen mit der maximalen HGH-Sekretion in Beziehung zu setzen. In Abbildung 10 ist die augenblickliche Zykluslänge aufgetragen, um den ungefähren Ovulationszeitpunkt abschätzen zu können. Auf Grund zweier Ausreißerwerte von Probandinnen, die sich in der zweiten Zyklushälfte befinden, ist eine Beurteilung unsicher, obwohl der Eindruck einer fallenden Tendenz bei fortschreitendem Zyklus vermittelt wird. Nur eine Probandin hatte kurz zuvor noch einen Ovulationshemmer eingenommen (Nr. 23), jedoch ist ihr HGH-Wert schwer beurteilbar, da weitere Kontrollen in einer so frühen Zyklusphase fehlen. Eine andere junge Probandin (Nr. 10), die an einer Amenorrhoe ungeklärter Ursache seit zwei Monaten litt, zeigte eine vergleichsweise deutliche HGH-Ausschüttung (8,6 ng/ml).

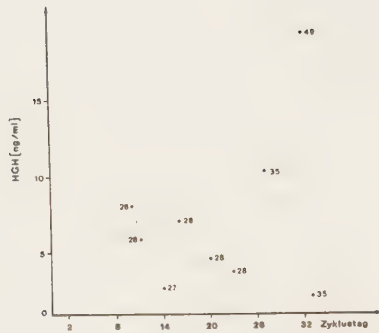


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen maximaler Wachstumshormonsekretion und Menstruationszyklus bei

Die Zahlenangaben bezeichnen die Dauer des letzten Zyklusses bei der jeweiligen Probandin.

In der folgenden Tabelle 11 sind die Verhältnisse bei einigen Patientinnen zusammenhängend dargestellt.

Tabelle 11: Vergleich zwischen HGH-Ausschüttung und Zyklus bei fünf Patientinnen.

Patientin	ICD-Nr.	Zyklustag	Zykluslänge	HGH-Maximum
24 M	300.4	2	-	8,0
15 M O	295.7	4	28	1,1
55 O	295.7	27	28	7,9
56 M O	295.3	2	28	40,0
60	295.3	16	28	1,2

M = Menstruation; O = Einnahme von Ovulationshemmern;
bei der Patientin Nr. 24 ist die Zykluslänge unbekannt.

Bei diesen hat man nicht den Eindruck, daß die HGH-Ausschüttung zur Zyklusphase korreliert. Allerdings nahmen drei der Patientinnen Ovulationshemmer ein, Nr. 15 ein gestagenbetontes Präparat (Neogynon^R) und Nr. 55 und 56 jeweils ausgeglichene Antikonceptiva (Ovanon^R und Sequilar^R). Die Einnahme von Neogynon^R könnte die ausbleibende HGH-Stimulation der Patientin Nr. 15 erklären, andererseits nahm auch die Probandin Nr. 23 dieses Präparat und befand sich ebenfalls am Menstruationstermin. Sie zeigte aber eine Stimulationsantwort, wenn auch diese grenzwertig ausfiel (5,6 ng/ml).

Vergleicht man die Höchstwerte in der angeführten Probandinnen- und Patientinnenpopulation, so kommt in beiden jeweils ein starker bis extremer Ausreißer vor. Zyklusabschnitte der beiden weiblichen Testpersonen sind aber völlig voneinander unterschieden, die Probandin (Nr. 13) hatte nach Absetzen eines Ovulationshemmers (Kombiquens^R, östrogenbetont) zwei Monate zuvor sogar einen deutlich verlängerten Spontanzzyklus (49 Tage).

3.5. Wachstumshormon im Vergleich mit klinischen und physiologischen Befunden

3.5.1. Wachstumshormon und subjektives Befinden

Bei allen untersuchten Personen traten als Nebenwirkungen nach Injektion von Clonidin Müdigkeit und Mundtrockenheit auf. Die Müdigkeit entwickelte sich ebenso wie die Mundtrockenheit unterschiedlich schnell. Beide Symptome wurden in manchen Fällen bereits kurz nach Injektion angegeben. Stärke und Dauer der Nebenwirkungen ließen jedoch keinerlei Beziehung zum HGH-Sekretionsverhalten erkennen. Dies wäre immerhin theoretisch vorstellbar gewesen, da übergeordnete Steuerungszentren für vegetative Abläufe und HGH-Regulation dicht bei einander liegen (s. Einleitung).

3.5.2. Wachstumshormon und psychopathologischer Befund

Innerhalb der Kontrollgruppe wurde eine eventuelle Korrelation zwischen den Scores von Beschwerdenliste und Befindlichkeitsskala nach von ZERSEN und 100-Milimeter-skala mit der Wachstumshormonausschüttung überprüft. Hier waren ebenso wenig Signifikanzen oder deutliche Tendenzen aufzuzeigen wie zwischen den Scores der beiden letztgenannten Skalen und dem der Hamiltondepressionsskala im Vergleich mit der Wachstumshormon-Sekretion bei Patienten. Dasselbe gilt auch für den Score des AMP-Bogens III, auch bei Berücksichtigung der unterschiedenen Itemgruppen für manische, depressive und paranoide Syndrome.

3.5.3. Wachstumshormon und Blutdruckverhalten

Bei allen untersuchten Testpersonen ließ sich ein Abfall des arteriellen Mitteldrucks feststellen, der erwartungsgemäß auf Grund der bekannten Clonidinwirkung am stärksten innerhalb der ersten 15 Minuten war. Die Deltawerte schwankten von Gruppe zu Gruppe und waren bei den Probanden mit dem Bereich 10-55 mm Hg Blutdruckabfall am breitesten gestreut. In Gruppe II (endogen Depressive und Involutionsdepression) betrug der Bereich 5-40 mmHg, in Gruppe III (neurotisch und reaktiv Depressive) 15-40 mmHg.

Nahezu gleich lagen die Verhältnisse bei schizoaffektiven und schizophrenen Patienten mit 10-35 bzw. 10-30 mm Hg-Abfall. Die Stärke des Blutdruckabfalls war bei Hypotonikern meist geringer als bei Testpersonen mit altersentsprechenden Werten. Vereinzelt fiel der arterielle Mitteldruck vorübergehend auf Werte um 70-75 mm Hg, jedoch kamen keine Kollapszustände im Liegen vor.

Die Abbildung 11 zeigt den Verlauf der mittleren Blutdruckwerte jeder der fünf Gruppen, zwischen denen jedoch keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden können.

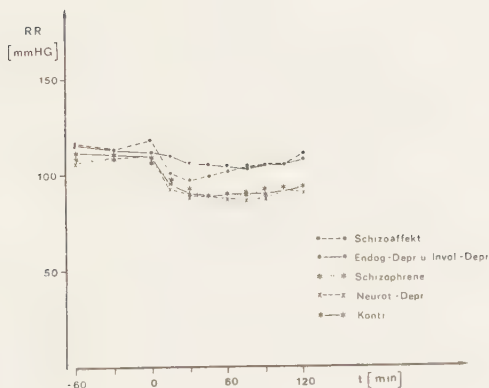


Abbildung 11 : Zeitverlauf des arteriellen Mitteldrucks von Probanden und Patienten während der gesamten Untersuchung.

In der Reaktion auf Clonidin findet sich zwischen der Stärke von Blutdruckabfall und HGH-Ausschüttung keine Beziehung innerhalb der einzelnen Gruppen. Dies gilt auch für den Ausprägungsgrad der orthostatischen Dysregulationsneigung nach Versuchsende, der bei einer Anzahl Testpersonen mittels modifiziertem Schellong-Testes quantifiziert wurde.

3.5.4. Wachstumshormon und Pulsverhalten

Nach Injektion von Clonidin fiel die Pulsfrequenz zwar bei den meisten Testpersonen um 4-8 Schläge/Minute innerhalb einer halben Stunde nach Injektionsbeginn ab, jedoch lagen in einer Reihe von Fällen gleichbleibende Verläufe oder Anstiege vor. Als Korrelationsparameter zum HGH-Verhalten ist der Pulsfrequenzverlauf insbesondere auch im Hinblick auf vorkommende rasche Schwankungen durch verschiedene Einflüsse wie z.B. leichte Bewegungen im Liegen kurz vor der Messung zu unspezifisch. Er diente daher mehr der Kreislaufüberwachung.

3.5.5. Wachstumshormon und Alkoholkonsum

Im Verlauf der Untersuchungen konnte man den Eindruck gewinnen, daß Testpersonen, die angaben, regelmäßig pro Tag Alkohol zu trinken vergleichsweise weniger HGH ausschütteten, als Testpersonen, die Alkohol nur bei besonderen Gelegenheiten zu sich nahmen. Die Abbildung 12 zeigt das Sekretionsverhalten von regelmäßig (A) und unregelmäßig (B) Alkohol trinkender Testpersonen innerhalb der einzelnen geschlechtsunterschiedenen Untergruppen.

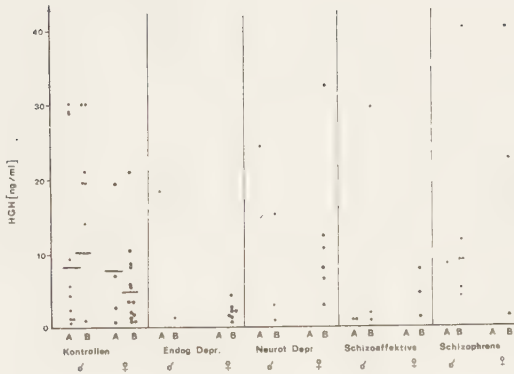


Abbildung 12: Maximale Wachstumshormonsekretion in Abhängigkeit von Alkoholkonsum jeder Testperson.

A=regelmäßiger Alkoholkonsum,
B=unregelmäßiger Alkoholkonsum

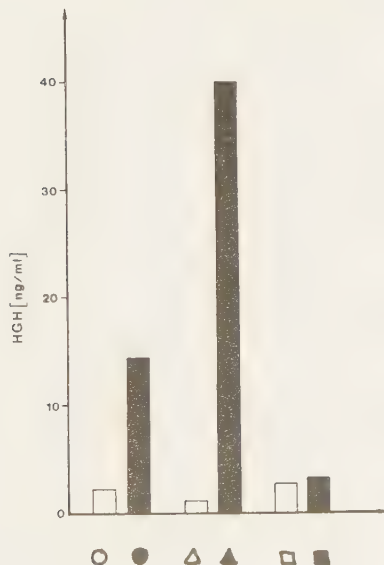
Bei den Kontrollen sind die Mittelwerte angegeben, was auf Grund der ungleichen Verteilung bei den Patienten nicht sinnvoll erschien. Daher ist auch eine Deutung der Werte bei Patienten schwierig, zumal die kleine Anzahl innerhalb einer Gruppe dies zusätzlich erschwert. Erheblich deutlicher sind die Ergebnisse bei den Kontrollen, insbesondere bei den Männern. Zwar sezernieren bei den männlichen regelmäßig Alkohol trinkenden Kontrollen zwei Probanden sehr stark Wachstumshormon, jedoch erscheint diese Untergruppe gegenüber den nicht regelmäßig trinkenden Probanden in bezug auf die HGH-Sekretion

geringer stimulierbar zu sein.

Nur lediglich die beiden Ausreißer verschieben den Mittelwert beträchtlich nach oben. Der Proband mit dem höchsten Wert in dieser Gruppe (Nr. 36) gab aber an, erst seit einigen Wochen regelmäßig Alkohol zu trinken (0,5 l Bier/Tag), so daß seine Zugehörigkeit zu dieser Untergruppe diskutierbar sein könnte. Alle anderen Testpersonen die regelmäßigen Alkoholkonsum angaben, pflegten dies schon seit einem längeren Zeitraum zu tun. Als mittlerer Konsum ließ sich dabei der Genuß von $1,6 \pm 0,6$ l bayerischen Biers mit Grenzbereichen von 0,5 (Nr. 36) und 2,5 l (Nr. 48) bei den männlichen Kontrollen ermitteln. Ein Proband (Nr. 39) gab den täglichen Genuß von 100-200ml Schnaps an. Bei den anderen Testpersonen einschließlich der weiblichen Kontrollen schwankte der Konsum an Bier zwischen 0,5 und 1,5 l pro Tag. Problematisch ist sicher auch die Wertung des Verhaltens weiblicher Kontrollen. Die scheinbare Paradoxität, daß hier regelmäßig Alkohol trinkende Probandinnen sogar im Mittel mehr ausschütteten als die Vergleichsgruppe, erklärt sich vor allem aus der Verteilung der Postmenopausenkontrollen, die im Verhältnis 5:1 zugunsten der letzteren Untergruppe vertreten sind. Auf Grund homogener Varianzen ließ sich hier die Signifikanzanalyse mit dem t-Test nach STUDENT durchführen. Entgegen möglicher Erwartungen ließen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen regelmäßig Alkohol trinkenden Testpersonen und der Vergleichsgruppe aufzeigen, wobei die Analyse wegen der erforderlichen Mindestanzahl auf Kontrollpersonen beschränkt wurde.

Um hier zu überprüfen, inwieweit die Rezeptorsensibilität durch regelmäßigen Alkoholgenuß vermindert werden könnte, wurden drei Kontrollpersonen nach einer Karenzzeit erneut untersucht (Nr. 36 und 48 sowie Nr. 51), (s. Abb. 13). Beide männliche Kontrollen zeigten eine starke bis extreme HGH-Ausschüttung nach 4 Wochen Alkoholkarenz (zuvor 100-200ml Schnapskonsum von Nr. 36 und 2,5 l Bier bei Nr. 48).

Dies fand sich nicht bei der weiblichen Kontrollperson nach allerdings nur 17 Tagen Karenz (vorheriger Konsum bei Nr. 51: 1,5ℓ. Bier).



- 36 J bei regelmäßigem Alkoholgenuß
- 36 J nach 4 Wochen Alkoholkarenz
- △ 34 J bei regelmäßigem Alkoholgenuß
- ▲ 34 J nach 4 Wochen Alkoholkarenz
- 27 J bei regelmäßigem Alkoholgenuß
- 27 J nach 4 Wochen Alkoholkarenz

Abbildung 13: Maximale HGH-Sekretion bei Kontrollen mit regelmäßigem Alkoholgenuß vor und nach Karenz.

3.5.6. Wachstumshormon und Nikotin

Auf den Einfluß von Rauchen auf die HGH-Sekretion wurde bereits in der Einführung hingewiesen. Es ließen sich bei diesen Untersuchungen keine eindeutigen Ergebnisse erzielen. Dies liegt wohl vor allem an der insbesondere bei männlichen Kontrollen beträchtlichen Streubreite. Auch bei Patienten zeigen sich keine auffallenden Differenzen im Sekretionsverhalten zwischen Rauchern und Nichtrauchern.

3.5.7. Wachstumshormon und Blutglucose

In der Einführung wurde bereits ausführlich geschildert, in welcher Weise der Blutglucosespiegel die HGH-Sekretion beeinflusst. Bei Versuchen an Ratten war nach akuter Zufuhr hoher Clonidindosen eine erhöhte Blutglucosekonzentration zu beobachten (154). Nach Gabe der gleichen Clonidindosis wie bei diesen Untersuchungen hatten Lal et al. andererseits bei allen Probanden erhöhte Glucosespiegel im Blut gefunden (94). Die höchsten Werte wurden bei 15 Minuten nach Injektionsbeginn gemessen. Normalwerte ließen sich erst 90 Minuten nach Clonidingabe finden. Alle gemessenen Glucosespiegelanstiege waren signifikant. Auf Grund dieser bekannten Ergebnisse schien die Berücksichtigung der Blutglucosekonzentration bei der Untersuchung von besonderem Interesse zu sein. In der nachfolgenden Tabelle 12 sind die mittleren Blutzuckeranstiege nach Clonidininjektion für jede Gruppe zusammengestellt.

Tabelle 12: Mittelwerte der Blutglucoseanstiege bei den einzelnen Gruppen

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
12,7	10,9	11,8	7,8	11,7
$\pm 4,7$	$\pm 10,8$	$\pm 4,6$	$\pm 4,5$	$\pm 8,2$
n=33	n=8	n=10	n=8	n=9

Gruppe I = Kontrollen; Gruppe II = Patienten mit endogener Depression und Involutionsdepression; Gruppe III = Patienten mit neurotisch-reaktiver Depression; Gruppe IV = Patienten mit schizoaffektiver Psychose; Gruppe V = schizophrene Patienten.

Die Werte sind in mg% angegeben.

Sie stellen Differenzwerte zwischen maximalem Blutglucosespiegel nach Clonidingabe und Nullwert vor der Injektion dar. Darunter ist die Anzahl der in der jeweiligen Gruppe untersuchten Testpersonen angegeben. Zumeist erfolgte der Anstieg 15 bis spätestens 30 Minuten nach Injektion. Im Allgemeinen lagen die Ausgangswerte (Nullwert) gänzlich im Normbereich, lediglich drei männliche Kontrollen (Nr. 18, 39 und 19), eine Probandin (Nr. 15) und zwei Patientinnen (Nr. 8 und 37) hatten Nullwerte im oberen Normbereich zwischen 95 und 105 mg %, die unter Stimulation mit Clonidin bis auf ca. 110 mg% anstiegen (Maximal 113 mg%). Die Probanden verhielten sich aber in ihrer Wachstums-hormonausschüttung unterschiedlich, wobei zwei Probanden eine positive Reaktion (Nr. 18 und 19) zeigten. Bei den Patientinnen sezernierte eine deutlich (Nr. 8) die andere nicht. In zwei Fällen (Nr. 54 und 5) waren Glucosespiegelabnahmen um 12 bzw. 10 mg% zu verzeichnen, geringer ausgeprägt kam dies auch bei Patienten vor (Nr. 17:4mg%und Nr. 56:2mg%).

Maximale Anstiege des Glucosespiegels betrugen bei Probanden (weiblich) 24 und 25 mg%, im ersteren Falle mit, im zweiten ohne HGH-Ausschüttung. Den insgesamt stärksten Anstieg zeigte eine Patientin aus Gruppe II mit 34 mg% auf 112 mg% als Maximum. Diese Patientin (Nr. 7)zeigte nach Injektion keine stimulierte HGH-Sekretion.

3.5.8. Wachstumshormonsekretion und Serumspiegel der Freien Fettsäuren (FFS)

In einem Sonderprogramm wurde bei 8 Testpersonen der Verlauf der Serumspiegelwerte der Freien Fettsäuren während der Untersuchung kontrolliert. Die untersuchte Population bestand aus einer Probandin und sieben Patienten, bei denen in zwei Fällen eine ICD-Nr. nicht eindeutig zugeordnet werden konnte. Von der Höhe des Serumspiegels der Freien Fettsäuren konnte eine Beeinflussung der HGH-Sekretion auch nach Stimulation erwartet werden. Da die

HGH-Sekretionmaxima der untersuchten acht Testpersonen bei 30 und 45 Minuten nach Clonidininjektion lagen, andererseits sich auf dem Rückkoppelungsweg FFS-Serumspiegel-HGH-Sekretion Konzentrationsänderungen wohl eher subakut auswirken, kamen nur FFS-Werte zu den Abnahmezeiten 0 und 30 Minuten als Modulatoren der HGH-Sekretion in Betracht.

Tabelle 13: Vergleich zwischen Freien Fettsäuren im Serum und Wachstumshormonsekretion

Nr.	Name	Geschl.	Alter	ICD-Nr.	Meßwerte FFS	HGH-Maximum
51	E.H.	w	27	Probandin	0,53/0,48	2,7
61	T.R.	m	22	300.4	0,36/0,46	24,7
62	O.Z.	m	22	295.7	0,42/0,36	0,9
63	J.F.	m	20	295.3	0,62/0,57	9,2
59	S K.A.	w	40	-	0,39/0,59	4,8
64	S J.K.	m	59	-	0,41/0,50	6,2
66	S G.Z.	w	37	295.3	0,40/0,40	3,0
67	S M.K.	m	17	295.3	0,40/0,43	30,0

N = 8 Testpersonen, Patienten, die nur in dieser Untersuchung berücksichtigt und nicht in die anderen Auswertungen einbezogen wurden, sind mit S bezeichnet. Angabe der Freien Fettsäuren in mmol/L bei den Abnahmezeiten 0 und 30 Minuten. Die Angabe der HGH-Sekretion erfolgt in ng/ml.

Die dargestellten Meßwerte lassen aber keine deutliche Tendenz erkennen. Vergleichsweise höhere FFS-Spiegel sowohl als auch niedrigere gehen mit einer vermehrten HGH-Ausschüttung einher. Testpersonen mit nahezu identischen FFS-Wertepaaren (Nr. 66 S und 67 S) weisen ein beträchtlich unterschiedliches HGH-Maximum auf. Auch an- und abfallende FFS-Spiegel korrelieren nicht mit einem bestimmten Sekretionsverhalten des Wachstumshormons.

3.5.9. Wachstumshormon und Clonidinplasmaspiegel

In einer kleinen Studie an vier Testpersonen wurde die fragliche Korrelation zwischen Clonidinplasmaspiegel und der zugehörigen HGH-Konzentration zum selben Abnahmezeitpunkt ermittelt (15, 45,75 Minuten bei Probanden 35 und 37, Patienten 30 und 32).

Leider handelte es sich bei drei Testpersonen um Non-responder, daher läßt sich bei den Ergebnissen kein einheitliches Bild gewinnen. Inwieweit An- und Abflutungsverhältnisse eine Rolle spielen, kann auf Grund dieser Ergebnisse nicht sicher ausgesagt werden.

3.6. Dopamin-Beta-Hydroxylase bei Probanden und Patienten

Die Dopamin-Beta-Hydroxylase stellt ein wesentliches Enzym im Noradrenalinanabolismus dar und wurde daher in der Untersuchung berücksichtigt. Da verschiedene Autoren sie für einen Indikator der akuten sympathischen Aktivität halten, erfolgte eine Kontrolle der DBH-Werte zu Beginn der Untersuchung auch im zeitlichen Verlauf. Die Ergebnisse, die an 23 Probanden gewonnen wurden, ließen jedoch keine eindeutige Aktivitätsänderung nach Clonidingabe erkennen. Bei nachfolgenden Untersuchungen blieben Verlaufsmessungen daher unberücksichtigt. In den Abbildungen 14 und 15 sind alle Bestimmungen des jeweiligen DBH-Basiswertes zum Zeitpunkt Null in Form eines Gruppenmittels dargestellt. Dabei ist eine Aufteilung der Probanden in Untergruppen mit berücksichtigt, deren Begründung bereits oben angegeben wurde.

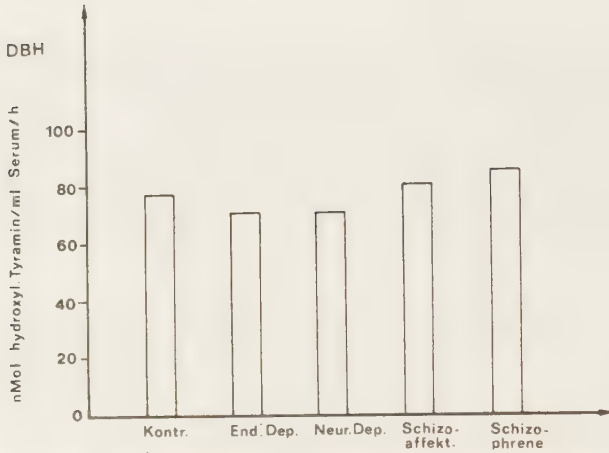


Abbildung 14: Mittlere Dopamin-Beta-Hydroxylase-Aktivität von Kontrollen und Patienten.

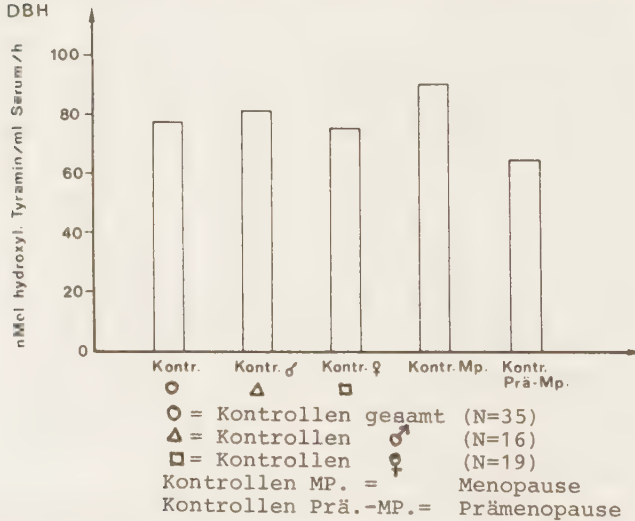


Abbildung 15: Mittlere Dopaminaktivität von Kontrollen getrennt nach Geschlechtern und Menopause bzw. Prämenopause.

Alle sichtbaren Unterschiede in der Aktivität zwischen den verschiedenen Gruppen sind nicht signifikant. Eine vermehrte Aktivität bei Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis fällt aber auf, wobei die sonst zumeist große interindividuelle Streuung geringer ausgeprägt ist. Andererseits sieht man eine deutliche Differenz zwischen Prä- und Postmenopausefrauen unter den Kontrollen. In

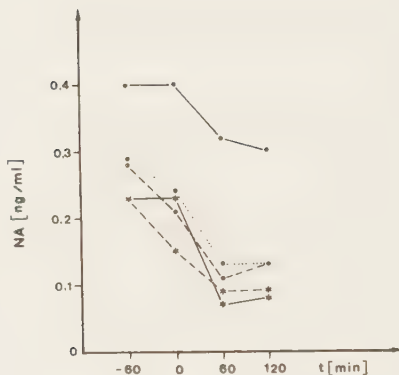
diesem Falle ist aber auch der ausgeprägte Altersunterschied zu beachten. Alle anderen Gruppen und Untergruppen zeigen weitgehend gleiche Aktivitätsausprägung.

3.7. Mittel- und Einzelwertsverläufe bei Noradrenalin

3.7.1. Zusammenhang zwischen Noradrenalin und Wachstumshormon

Auf Grund der bekannten Regulationmechanismen der HGH-Sekretion waren Höhe und Verlauf der NoradrenalinKonzentration von besonderem Interesse, wobei als Parameter der Plasmaspiegel benutzt wurde. Dabei sollten auch Auswirkungen der Noradrenalin-Sezernation auf physiologische Funktionen wie Blutdruckregulation einerseits und auf der anderen Seite die Abhängigkeit der NoradrenalinKonzentration vom Hauptabbauenzym des Noradrenalins - der Monoaminoxidase (MAO) - beachtet werden.

Bei der Bestimmung der Noradrenalinplasmawerte konnten insgesamt 68 Testpersonen berücksichtigt werden. Die Abbildung 16 stellt für die einzelnen Gruppen den jeweiligen Kurvenverlauf dar. Die Ausgangswerte (-60 Minuten) schwankten in weiten Bereichen, bei Probanden zwischen 0,1 (Nr. 8) und 0,62 ng/ml (Nr. 37). Innerhalb der einzelnen Patientengruppen war der Streubereich zu diesem Meßzeitpunkt geringer, insgesamt aber gleich groß wie bei den Kontrollen (Patient Nr. 7: 0,04 ng/ml; Patient Nr. 9: 0,56 ng/ml). Jedoch ergab die Höhe der Ausgangswerte keinen Hinweis für die Stärke der HGH-Sekretion.



- Schizoaffektive Patienten (N=8)
- Kontrollen (N=32)
- Schizophrene Patienten (N=10)
- *—* Endogene Depressive und Involutionen Depression (N=9)
- *---* Neurotisch reaktiv depressive Patienten (N=9)

Abbildung 16: Mittlere Noradrenalinplasmakonzentration zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten.

Zum Abnahmezeitpunkt Null waren zumeist die Spiegel gefallen, wobei die Differenz je nach Ausgangswert bis zu 0,20 ng/ml betrug (Proband Nr. 43). Andererseits blieb in einigen Fällen der Spiegel auch gleich oder zeigte sogar Anstiege um 0,1 ng/ml (Probandinnen Nr. 25 und 54, Patienten Nr. 34, 37 und 51). Mit Ausnahme des Patienten Nr. 34 wiesen diese Testpersonen alle keine stimulierte HGH-Ausschüttung auf. Durch den Anstieg des Noradrenalins wurden im Vergleich zu anderen Testpersonen hohe Nullwertplasmaspiegel erreicht. Dabei fiel auf, daß fast alle Testpersonen unabhängig von der Diagnose mit einem Null-

wertspiegel um 0,40 ng/ml und höher keine deutliche Stimulation bei der HGH-Sekretion zeigten.

Tabelle 14: Testpersonen mit hohen Noradrenalinnullwerten

Nr.	Geschlecht	Alter	Diagnose	NA-Nullwert	HGH-Maximum
25	w	38	Probandin	0,44	1,7
43	w	76	Probandin	0,39	0,9
15	w	61	Probandin	0,43	0,6
54	w	61	Probandin	0,46	0,5
37	m	28	Proband	0,43	20,9
35	m	64	Proband	0,41	0,8
37	w	43	ICD-Nr.295.7	0,45	4,5
15	w	32	ICD-Nr.295.7	0,41	1,1
9	m	23	ICD-Nr.295.7	0,60	1,8
26	m	23	ICD-Nr.295.7	0,47	0,9
51	m	40	ICD-Nr.295.7	0,50	0,9

Noradrenalin- und HGH-Konzentrationsangabe in ng/ml

Allerdings scheint dieses Ergebnis im wesentlichen für ältere Probanden und schizoaffektive Patienten zu gelten, da von den jüngeren Kontrollpersonen lediglich die Probandin Nr. 25 nicht verstärkt nach Stimulation ausschüttete, während der junge Proband (Nr. 3) deutlich ein Responder ist. Umgekehrt gilt aber nicht, daß Testpersonen mit niedrigen Nullwerten grundsätzlich Responder waren. In dieser Hinsicht konnte kein deutlicher Zusammenhang gefunden werden.

Nach der Injektion von Clonidin fielen die Noradrenalin-spiegel im allgemeinen ab. Maximale Deltawerte (=Differenz zwischen Nullwert und erreichtem Minimalwert nach Clonidin-gabe) betrugen dabei 0,39 ng/ml (Proband Nr. 37) bzw. 0,30 ng/ml (Probandin Nr. 27, 15 und 54). Dies sind aber Testpersonen, die auch über hohe Nullwertspiegel verfügten (s. Tabelle 14). In sechs Fällen (Probanden Nr. 30 und 8 sowie Patienten Nr. 17, 7, 3 und 43) konnten jedoch leicht ansteigende Spiegel um 0,02 - 0,05 ng/ml gesehen werden, wobei diese Testpersonen außer Proband Nr. 8 keine HGH-Response zeigten. Im Kurvenverlauf nach Clonidininjektion fanden sich zwischen den einzelnen Testpersonen erhebliche Schwankungen. Die Spiegel konnten sowohl von 60 nach 120 Minuten weiter abfallen, gleichbleiben oder wieder ansteigen, wobei der im letzteren Falle erreichte Wert in seiner Korrelation zum Nullwert stark variierte.

Im Vergleich der Gesamtkurvenverläufe untereinander fällt insbesondere der an allen Meßpunkten stark erhöhte Mittelwert der Gruppe schizoaffektiver Patienten auf.

Diese sind an allen Meßpunkten hochsignifikant von den anderen Gruppen unterschieden.

Tabelle 15: Signifikanzberechnungen für Noradrenalinmeßwerte aller diagnostischer Gruppen (U-Test nach Mann und Whitney).

Gruppe	-60	0	60	120	Δ	Gruppe
Kontrollen	n.s.	< 0,01	< 0,01	< 0,05	n.s.	Endog.Depr.+Invol.
Kontrollen	n.s.	< 0,05	n.s.	n.s.	n.s.	Neurot.+reakt.Depr.
Kontrollen	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01	n.s.	Schizoaffektive
Kontrollen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	Schizophrenie
Endog.Depr.+Invol.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	Neurot.+reakt.Depr.
Endog.Depr.+Invol.	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05	Schizoaffektive
Endog.Depr.+Invol.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	Schizophrenie
Neurot.+reakt.Depr.	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,01	< 0,05	Schizoaffektive
Neurot.+reakt.Depr.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	Schizophrenie
Schizoaffektive	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01	n.s.	Schizophrenie

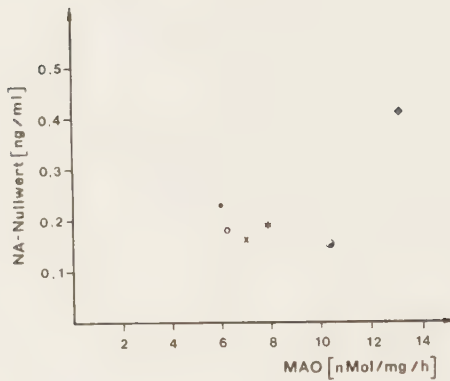
n.s. = nicht signifikant bei $p > 0,05$

Im Gegensatz zu allen anderen Testpersonen zeigen sie im Mittel nach Clonidininjektion weiter abfallende Werte, während insbesondere bei Schizophrenen und endogen Depressiven ein deutlicher Wiederanstieg zu verzeichnen ist.

Anhand der Abbildung 15 kann an der deutlichen Abnahme des Noradrenalinpiegels in allen Gruppen kein Zweifel bestehen, jedoch sind die mittleren Deltawerte nur zwischen Schizoaffektiven und endogen Depressiven bzw. ersteren und neurotisch ~~reaktiv~~ Depressiven signifikant unterschiedlich. Dies scheint im Widerspruch zur Abbildung zu stehen, aus der man zumindest noch eine signifikante Differenz zwischen Deltawert von Schizoaffektiven und Schizophrenen erwarten würde. Der Grund liegt hauptsächlich in der Art der Berechnung, wobei der jeweils niedrigste der beiden Meßwerte nach Stimulation von dem Nullwert subtrahiert wurde. Auffallend ist der zumeist deutlich signifikante Unterschied zwischen Kontrollen und endogen Depressiven, der nur bei Meßwert -60 nicht vorliegt. Innerhalb der Kontrollen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen einerseits und Prae- und Postmenopausefrauen andererseits errechnet werden.

3.7.2. Zusammenhang zwischen Noradrenalin und Monoaminoxidase (MAO)

Bei sieben Testpersonen erfolgte eine Kontrolle der Monoaminoxidaseaktivität in den Thrombozyten vor Clonidininjektion. Diese Meßwerte wurden mit den Noradreanlinnullwerten derselben Testpersonen verglichen, um eine eventuelle Korrelation herauszufinden. Wie die Abbildung 17 zeigt, gelang dies durch diese Untersuchungen nicht, wobei insbesondere der Ausreißerwert schwierig zu interpretieren ist. Allerdings handelt es sich hier um einen Nonresponder, jedoch kann bei den zudem recht dicht zusammenliegenden restlichen Werten kein eindeutiger Schluß gezogen werden.



- Probandin Nr. 30 * Patient Nr. 30
- × Probandin Nr. 29 ○ Patient Nr. 32
- ◆ Probandin Nr. 35 ● Patient Nr. 29

Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Noradrenalinplasma-konzentration und der Aktivität der Mono-aminoxydase.

3.7.3. Zusammenhang zwischen Noradrenalin und Blut-druckverhalten

Eine Korrelation zwischen Blutdruckwerten und Noradrenalin-konzentrationen zum jeweiligen gleichen Abnahme- bzw. Meßzeitpunkt liegt mit 5% im Signifikanzbereich. Dabei wurden die Mittelwerte des arteriellen Mitteldruckes aller Testpersonen mit jenen des Noradrenalins ebenfalls aller Probanden und Patienten verglichen (Abb. 18). Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ließen sich aber nicht finden.

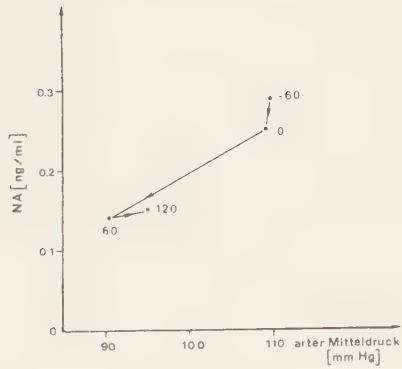


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Noradrenalinplasma-
konzentration und arteriellem Mitteldruck
aller Testpersonen (N=73).

4. Diskussion

4.1. Wachstumshormonsekretion nach Stimulation bei Patienten und Probanden

Die Tendenz einer verminderten HGH-Ausschüttung bei endogen depressiven und schizoaffectiven Patienten im Vergleich zu Kontrollen und neurotisch depressiven Patienten, ist ebenso deutlich wie die erhöhte Sekretion bei Schizophrenen. Die im t-Test signifikanten Unterschiede zwischen endogenen Depressiven einerseits und Kontrollen bzw. neurotisch Depressiven andererseits lassen sich allerdings im U-Test nur noch im Vergleich der beiden Patientengruppen Depressiver feststellen. Als Grund hierfür wurden hohe Varianzen bereits genannt. Verschiedene Arbeiten, in denen andere Stimulatoren der HGH-Sekretion benutzt wurden, zeigen, daß große Streubereiche in der interviduellen HGH-Stimulierbarkeit keine Seltenheit darstellen. GREENWOOD et al. berichten von Maxima zwischen 21 und 64 ng/ml bei insulininduzierter Hypoglykämie (65). Mit demselben Test erhielten GRUEN et al. bei Kontrollen Variationsbreiten der Deltawerte zwischen 7 und 35 ng/ml (67). Auch mit L-Dopa als Stimulans finden sich erhebliche Differenzen der Sekretionsmaxima (167 und 12), wobei hier unterschiedliche Resorptionsverhältnisse eine Rolle spielen dürften.

Die mittleren Sekretionsmaxima in den einzelnen Gruppen erscheinen jedoch in den angeführten Fällen genügend von einander unterschieden, um auf eine unterschiedliche Rezeptorsensibilität schließen zu dürfen. Sieht man die Ergebnisse dieser Studie im Zusammenhang vor allem mit der bereits erwähnten Arbeit von LANGER et al, so kann man auf eine verminderte Empfindlichkeit des postsynaptischen Rezeptors bei endogen depressiven Patienten, zu denen auch die Involutionsdepressionen zu zählen sind, schließen. Diese Annahme ergibt sich aus den Wirkungsmechanismen beider Substanzen, worauf bereits eingegangen wurde. Amphetamin wirkt vornehmlich über den präsynaptischen Rezeptor durch

Freisetzung endogener Transmittersubstanzen (s. Einführung) während Clonidin direkt den Rezeptor stimuliert. Auf weitere Einzelheiten der Clonidinwirkung wird noch einmal näher eingegangen werden, jedoch sei in diesem Zusammenhang herausgestellt: Zeigen endogen Depressive in der Testung mit Amphetamin und Clonidin eine deutlich niedrigere HGH-Ausschüttung, so ist eine Verarmung an endogener Transmittersubstanz unwahrscheinlicher im Gegensatz zu neurotisch-reaktiv depressiven Patienten, die in beiden Tests gegenüber Kontrollen erhöht sezernierten. Bei letzteren kann man eher eine primäre Verarmung an Aminen in den präsynaptischen Nervenendigungen annehmen, worauf dann eine kompensatorische Steigerung der Rezeptorsensibilität zu erfolgen scheint (121). Matussek weist auch auf tierexperimentelle Arbeiten von Ashcroft et al. hin (6), in denen die Autoren eine "lower-sensitivity" und eine "low out-put depression" unterscheiden, die einer Unterteilung in postsynaptische und präsynaptische Depression entsprechen würde. Betrachtet man noch die Berichte von Untersuchungen mit insulininduzierter Hypoglykämie, L-Dopa und Apomorphin, so scheinen neuere Arbeiten eine abweichende Stimulierbarkeit Depressiver und Kontrollen nur für die Hypoglykämie anzuführen. Sachar et al. verweisen auf die vermuteten Wirkungsmechanismen der Substanzen, wobei L-Dopa und Apomorphin über den dopaminergen und Hypoglykämie über den noradrenergen Rezeptor vorwiegend die HGH-Sekretion beeinflussen sollen (166). Ob man nun hieraus auf eine überwiegende Bedeutung der noradrenergen Neurone für die neurochemische Erklärung der Depression schließen kann, bleibt noch hypothetisch. Von besonderem Interesse könnte jedoch die Untersuchung von Testpersonen mit mehreren Stimuli in entsprechenden Abständen hintereinander sein. Sachar et al. haben von unterschiedlicher Stimulierbarkeit der HGH-Freisetzung bei drei unipolar Depressiven nach Hypoglykämie (deutliche Ausschüttung) und L-Dopa (keine Stimulation) berichtet (167). Nur ein Patient sezernierte in beiden Fällen nicht vermehrt.

Das vorgeschlagene Vorgehen könnte dazu dienen, erstens die bei Verwendung unterschiedlicher Stimulatoren stark divergierenden Sekretionsmaxima (29) besser vergleichen zu können. Zweitens bestünde die Möglichkeit, die Brauchbarkeit einzelner Substanzen im Hinblick auf die testmäßige Unterscheidung depressiver Patienten besser zu beurteilen. Drittens ließe sich dann vielleicht am ehesten eine eventuell notwendige Testkombination erstellen.

Aber auch die Gabe einer zweiten stimulierenden Substanz nach dem Zeitpunkt, an dem durch den verabreichten ersten Stimulator normalerweise die maximale HGH-Ausschüttung herbeigeführt worden ist, könnte Aufschluß über eine erneute Stimulierbarkeit und den vergleichsweise Anteil der verschiedenen Neurone an der HGH-Regulation bei Menschen vermitteln. Bedeutsam scheint in der Tat die Gewichtung verschiedener Stimuli unter Berücksichtigung ihrer Wirkungsweise zu sein, hatte doch Martin in Bezug auf Clonidin die niedrigeren Maxima des Wachstumshormons nach dessen Gabe im Vergleich zu denen nach Apomorphin mit dem Hinweis auf den Anstieg des Blutglucosespiegels erklärt (114). Zwar ist die inhibitorische Wirkung eines erhöhten Blutglucosespiegels bekannt, aber die Ergebnisse dieser Arbeit weisen ihm keine besondere Bedeutung in diesem Zusammenhang zu. Alle Anstiege der Glucose führten in keinem Falle zu Glucosespiegeln oberhalb von 125 mg% und keine Korrelation zwischen HGH-Sekretion und Glucose-serumkonzentration konnte beobachtet werden. Die Arbeiten von Quabbe et al. legen andererseits nahe, daß im allgemeinen auch sicherlich Glucosespiegel von über 120 mg% für inhibitorische Effekte vonnöten sind (151 und 152). Andererseits glauben auch Scriba und Landgraf nicht, daß selbst steile Anstiege der Glucosekonzentration in diesen Bereichen eine deutliche supprimierende Wirkung auf die HGH-Freisetzung auszuüben vermögen (184).

Bisher wurden vor allem nur mit insulininjizierter Hypoglykämie Untersuchungen an Patienten im sogenannten freien Intervall unternommen, wobei nach Sachar et al. (166) keine Änderungen der Sekretion vorzuliegen scheinen. Endo et al. hatten hierbei aber im akuten Stadium erniedrigte Werte gefunden (41, s. Einführung).

Nach Abschluß der hier angeführten Testungen konnte eine Patientin (Nr. 7, bipolare Depression) im freien Intervall untersucht werden, wobei eine deutliche HGH-Sekretion nach Clonidin zu beobachten war.

Auf Grund dieser Arbeit kann keine deutliche Aussage über das Verhalten manischer Patienten gemacht werden, da nur ein Patient zu berücksichtigen war. Dieser zeigte nach Clonidinapplikation keine vermehrte HGH-Sekretion. Beobachtungen von Casper et al., die bei Applikation von Apomorphin bzw. Induktion von Hypoglykämie u.a. bei manischen Patienten eine erhöhte HGH-Sekretion fanden - wenn auch niedriger als bei Kontrollpersonen -, ließen sich demnach beim Clonidin nicht wiederholen.

Von Interesse sind die sich ähnlich wie endogenen Depressive verhaltenden schizoaffektiven Patienten, die ebenfalls eine gering vermehrte HGH-Ausschüttung aufweisen. Dies scheint eine ähnliche Rezeptorhyposensibilität nahezulegen, wobei hier Vergleichsstudien mit anderen Stimulatoren - vor allem Amphetamin - von besonderer Bedeutung wären. Dies gilt analog auch für schizophrene Patienten, die offensichtlich über eine vermehrte Rezeptorempfindlichkeit zu verfügen scheinen. Nach Gabe von Apomorphin hatte Casper et al. eine vermehrte HGH-Freisetzung bei akut schizophrenen Patienten gegenüber allen anderen Gruppen und insbesondere jener chronisch Schizophrener beobachtet (29).

Sie schließen auf einen hypersensiblen postsynaptischen Dopaminrezeptor und vermuten dessen zunehmende Degeneration bei chronisch verlaufender Erkrankung.

Kann auch eine in dieser Weise hervortretende Gesamt-tendenz der Untersuchungen aufgezeigt und mit einem akzeptierten Erklärungsmodell in Einklang gebracht werden, so wird gewiß dennoch zu fragen sein, warum im Einzelfall erhebliche Divergenzen in der HGH-Sekretion zwischen Testpersonen einer Gruppe oder verschiedener Untergruppen vorkommen.

4.1.1. Wachstumshormon und Östrogen bzw. Alters-abhängigkeit

Einmal mag hier die im Mittel beträchtlich höhere Ausschüttung von Männern gegenüber Frauen auffallen, die aber nur in der Kontrollgruppe ausgeprägt vorkommt bzw. auf Grund der in anderen Gruppen geringeren Anzahl von Testpersonen nur hier vergleichbar sein dürfte. Da auch jüngere, prämenopausische Frauen noch deutlich weniger ausschütten, liegt hier die Annahme einer geschlechtsbedingten Sekretionsminderleistung nahe. Frantz und Rabkin hatten noch von höherer Sekretion bei Frauen im Menstruationsalter gegenüber Männern berichtet (48). In gleicher Richtung gehen die Ergebnisse von Merimee und Fineberg, wie bereits berichtet (s. Einführung), unter Verwendung von Arginin bzw. Hypoglykämie als Stimulatoren (126 und 127). Im Gegensatz hierzu konnten Garver et al. bei allerdings unipolar-depressiven Patienten nach insulin-induzierter Hypoglykämie keine Unterschiede dieser Art beobachten, solange die Blutglucosewerte unterhalb von 50 mg% lagen (57). Analysiert man andererseits die Ergebnisse von Casper et al. (29), so findet man nach Insulingabe bei männlichen Kontrollen eine Sekretionsleistung, die 49% über der von Probandinnen liegt. In gleicher Weise beträgt die Differenz in der Geschlechtsverteilung in allen Untergruppen depressiver Patienten 61%, wobei Frauen und Männer deutlich stimulierte HGH-Werte aufweisen.

Nach Gabe von Apomorphin hingegen sezernierten weibliche Kontrollen 62% mehr HGH als die männliche Kontrollgruppe, während Depressive keinen deutlichen Unterschied aufwiesen. Andererseits bestand auch bei manischen Patientinnen im Vergleich zur Männergruppe eine Tendenz zu stärkerer Sekretion.

Die Ergebnisse sind bisher zu widersprüchlich, um eine einheitliche Hypothese hieraus ableiten zu können, insbesondere wenn man bedenkt, daß Östrogengaben bei Männern die HGH-Ausschüttung auf Arginininfusionen zu steigern vermögen (126). An eine von Rezeptor zu Rezeptor und damit von Stimulus zu Stimulus unterschiedliche Sensibilität bei Frauen im Vergleich zu Männern müßte aber gedacht werden. Beachtung verdienen auch die bei den in dieser Arbeit aufgenommenen Probandinnen deutlich höheren Schwankungen der Ausgangswerte im Vergleich zur Männergruppe. Anhand der ausgewerteten Population ist es sicher noch nicht möglich, hieraus etwa auf eine stärkere spontane oder stressbedingte Fluktuation bei Frauen gegenüber Männern zu schließen.

Differente Sekretionsmaxima zwischen Frauen im Menstruationsalter, lassen sich nach den Ergebnissen von 10 Probandinnen und 5 Patientinnen unterschiedlicher Diagnose in dieser Arbeit nicht eindeutig der Zyklusphase zuordnen. Vier der fünfzehn Frauen nahmen Ovulationshemmer bzw. hatten diese erst unmittelbar vor der Untersuchung abgesetzt. Man hat aber nicht den Eindruck, daß hierdurch unterschiedliche Sekretionsleistungen erklärt werden können. Vermutlich postovulatorisch zeichnet sich eine Tendenz zu niedrigerer Ausschüttung ab, jedoch kommen auch gerade im späten Zyklusabschnitt zwei Ausreißer vor. Beide Probandinnen haben - in einem Falle beträchtlich - verlängerte Zyklen, andererseits sezerniert eine Probandin mit ebenfalls verlängertem Zyklus nicht. Ob hier in den ersten beiden Fällen eine vermehrte Sensibilisierung des zentralen Rezeptors auf Grund der verlängerten Östrogenwirkung, da die Zyklusverlängerung im wesentlichen

durch die Ausdehnung der präovulatorischen und östrogenbetonten Phase zustande kommen dürfte, vorliegt, könnte nur durch eine sicher lohnenswerte zusätzliche Studie abgeklärt werden. Insgesamt können die Untersuchungen mit Clonidin die deutlichen Unterschiede der HGH-Sekretion in Beziehung zum Zyklus, die bei Verwendung anderer Substanzen erzielt wurden (s. Einführung) an einer kleinen heterogenen Population noch nicht signifikant bestätigen.

Bei Betrachtung der Sekretionswerte der weiblichen Testpersonen in der Postmenopause fällt mit einer Ausnahme (Nr. 29, Gruppe III) auf, daß alle Untersuchten nicht vermehrt ausschütten. Dies sind sechs Probandinnen und vier endogen depressive Patientinnen, wobei letztere sich aber von prämenopausischen Patientinnen in derselben Gruppe nicht in ihrer HGH-Sekretion unterscheiden. Legt man hier die bereits dargestellten Resultate von Sachar et al. zugrunde, so ist auch nach Verwendung von Clonidin die HGH-Freisetzung bei postmenopausischen Frauen signifikant von der übrigen weiblicher Kontrollpersonen unterschieden, gleicht aber der jüngerer endogen depressiver Patientinnen (Vergleiche 167 und 170).

Es bleibt zur Zeit noch offen, ob sich hinter diesen Ergebnissen der Hinweis auf eine grundsätzlich verminderte Rezeptorsensibilität verbirgt, die der bei endogen Depressiven vermuteten entspräche. Daß es sich hier um eine alleinige Funktion des Alters handelt, ist eher unwahrscheinlich.

Verschiedene Arbeiten legen den Eindruck nahe, daß die HGH-Sekretionsleistung mit dem Alter fällt. Dabei war auch die verminderte Sekretion im Tiefschlaf bei Probanden, die älter als 50 Jahre waren, bzw. entsprechend alten Versuchspersonen bei thermischen Stress (183) ebenso bereits hingewiesen worden, wie auf die mögliche Bedeutung des Zuwachses an Fettgewebe mit höherem Alter (37). Maany et al. hatten mit Apomorphin bei jungen Probanden ebenso höhere

Werte gefunden wie Sachar mit L-Dopa, wobei Sachar et al. aber in einer späteren Arbeit Altersunterschiede nicht mehr bestätigen konnte (103, 167 und 174).

In dieser Studie ließ sich mit Clonidin eine signifikante Korrelation zwischen Alter und HGH-Freisetzung nicht finden, sieht man einmal von der verminderten Ausschüttung postmenopausischer Frauen ab. Es entsteht allerdings der Eindruck, daß junge Männer zwischen 20 und 30 Jahren recht zuverlässig starke Responder darstellen, wobei verwundert, daß dies in der folgenden Dekade nicht mehr der Fall ist. Andererseits scheinen Männer in der 5. Dekade ebenfalls noch gut in ihrer HGH-Sekretion stimulierbar zu sein. Untersuchungen an einer größeren und hinsichtlich des Alters gleichmäßiger verteilten Probandenpopulation müßten hier eventuelle Tendenzen abklären und gegebenenfalls die einheitlicher mit dem Alter fallende Sekretionsleistung bei Frauen bestätigen.

4.1.2. Wachstumshormon und Stress

Erhebliche Einflüsse von Stress auf die HGH-Ausschüttung sind in der Vergangenheit mehrfach berichtet worden. Hansen berichtete, daß nach Stress Arginininfusionen keine Stimulation der HGH-Sekretion bewirkten (72). Garver et al. berichten von zwei Patienten, die allein durch das Liegen im Bett während der Untersuchung stressbedingt erheblich verstärkte HGH-Freisetzungen aufwiesen (57). Die bereits angeführte Arbeit von Sutton und Lazarus läßt eher vermuten, daß erst sehr massiver physischer Stress die HGH-Sekretion zu beeinflussen vermag (192). Bedeutsam erscheint die tierexperimentelle Studie von Terry et al. an Ratten (197). Die Autoren berichten, daß Stress die spontanen HGH-Ausschüttungen akut und für die Dauer von zumindest fünf Stunden blockieren kann, wobei hierbei ihrer Meinung nach hypothalamische Bahnen benutzt werden dürften. Antiserum gegen Somatostatin (=GIH) vor Stresseinwirkung gegeben, vermag die Spontaneruptionen des HGHs teilweise zu reaktivieren.

Unter dem Aspekt dieser Arbeiten müßte daran gedacht werden, daß Patienten, die hohe Ausgangswerte zeigen, nach Clonidingabe keine vermehrte Sekretion aufweisen. Betrachtet man nun die individuellen Kurvenverläufe, so lassen sich unter den Testpersonen mit hohen Ausgangswerten vier Gruppen bilden: Einmal kommt es nach hohen Anfangswerten und Beruhigung zum Zeitpunkt Null nach Clonidingabe zu einer annähernd gleichhohen HGH-Sekretion wie zuvor (Probandin Nr. 24). Zum zweiten sind zunächst nach Absinken der HGH-Spiegel und anschließender Clonidingabe die Maxima deutlich oberhalb der Anfangswerte gelegen (Probandin Nr. 14, Proband Nr. 27, Patientin Nr. 4 in Gruppe III). Drittens können die Stimulationsmaxima auch unterhalb der Anfangskonzentration liegen, jedoch noch oberhalb von 5ng/ml (Probandin Nr. 29, Patientin Nr. 55 Gruppe IV) oder häufiger viertens unterhalb der Grenze von 5 ng/ml verbleiben (Probandin Nr. 3, Patientin Nr. 7 Gruppe II, Patient Nr. 43 Gruppe III). Damit ist also kein eindeutiger Trend nachweisbar und eine Aussage somit nicht möglich. Das bedeutet zum Beispiel, daß die Patientin Nr. 7 mit einem Ausgangswert von 17,6 ng/ml tatsächlich Nonresponderin ist und zwar dies absolut, denn bei niedrigen Anfangswerten im freien Intervall würde sie womöglich ausschütten. Es sollten hier so bald als möglich Klärungen versucht werden, da dies für die Interpretation aller Ergebnisse besondere Wichtigkeit besitzt. Eine Stunde Ruhezeit scheint aber nach den bisherigen Ergebnissen ausreichend zu sein. Nur in drei Fällen mußten Probanden wegen erhöhter Nullwerte aus der Studie herausgenommen werden.

Auffallend ist allerdings, daß sich unter den eben angeführten Testpersonen mit erhöhten Anfangswerten nur ein Proband gegenüber vier Probandinnen andererseits aber kein schizophrener Patient befindet. Auf mögliche Geschlechtsunterschiede dieser Art wurde zuvor schon hingewiesen. Ob Schizophrene weniger stressanfällig sind oder geringere Spontansekretion bezüglich des HGHs aufweisen, bleibt zu überprüfen.

4.1.3. Wachstumshormon und Nikotin

Sandberg et al. konnten bei jungen gesunden Männern einen signifikanten HGH-Anstieg 30 Minuten nach Beginn des Rauchens beobachten (175). Die Autoren erklärten dies mit der zentralen Stimulation durch Nikotin. Sachar et al. beobachteten ebenfalls einen HGH-Anstieg bei jungen rauchenden Kontrollpersonen (170), während Kato et al. an Ratten suppressorische Einflüsse des Nikotins auf die HGH-Freisetzung fanden (89).

In der vorliegenden Arbeit wurden in sämtlichen Gruppen Raucher und Nichtraucher geschlechtsspezifisch hinsichtlich ihrer HGH-Sekretionsmaxima verglichen. Ein eindeutiger Trend oder gar signifikante Unterschiede ließen sich nicht feststellen. Die Ergebnisse bei weiblichen und männlichen Kontrollen sind eher als widersprüchlich zu bewerten.

4.1.4. Wachstumshormon und Alkohol

Soweit bekannt, wurde erstmalig im Rahmen dieser Arbeit der Einfluss von regelmäßigem Alkoholkonsum auf die HGH-Ausschüttung untersucht. Auch hier findet man bei den Kontrollen zwischen Männern und Frauen eine gegenläufige Tendenz, die aber bei den letzteren vor allem durch die ungleiche Verteilung der postmenopausischen Frauen bedingt ist. Der Trend bei männlichen Kontrollen, die regelmäßig täglich Alkohol trinken, weniger HGH freizusetzen, scheint deutlich vorhanden zu sein, zumal hier - wie angedeutet - die Berücksichtigung des höchsten Responders fraglich sein könnte, da er erst seit einigen Wochen und nur 0,5 l Bier täglich trank.

Daß möglicherweise regelmäßiger Alkoholkonsum - vielleicht dosisabhängig - einen Einfluß auf den Rezeptor besitzt, legt die Untersuchung der drei Probanden nach mehrwöchiger Karenz nahe. Ob die ausbleibende Mehrsekretion der Probandin durch die im Vergleich zu den beiden männlichen Kontrollpersonen deutlich kürzere Abstinenzperiode bedingt ist, oder hier vielleicht Geschlechtsunterschiede

eine Rolle spielen könnten, kann so noch nicht beantwortet werden. Allein schon bei der Häufigkeit regelmäßigen Alkoholkonsums sollte mittels breiterer Studien die Auswirkung auf den Rezeptor geprüft werden, wobei quantitative Aspekte Berücksichtigung finden müßten. Patient Nr. 32, bei dem wahrscheinlich chronischer Alkoholmißbrauch bestand, könnte ein weiteres Beispiel für die desensibilisierende Wirkung des Alkohols auf den Rezeptor sein, da auch in diesem Falle keine HGH-Stimulation zu erzielen war. Auch hier wären weitere Untersuchungen - gegebenenfalls auch nach Abstinenz - wünschenswert.

4.1.5. Wachstumshormon und Medikamente

Zur Klärung des Einflusses von Medikamentengaben auf die HGH-Sekretion sei einmal auf die Arbeit von Schildkrut et al. verwiesen, die keine Einflußnahme von allerdings nur 300 mg Chloralhydrat auf die HGH-Sekretion fanden (183). Andererseits scheinen nach heutigem Wissensstand auch Benzodiazepinderivate keine Beeinflussung zentraler Rezeptoren zu bewirken. Zwei Probandinnen (Nr. 40 und 54) hatten bis einige Tage vor dem Test ein Benzodiazepin eingenommen, aber ihr Sekretionsmaximum differiert beträchtlich, wobei allerdings die Karenzzeit unterschiedlich lange war. Auch bei den Patienten, die Benzodiazepine erhielten, sind die Ergebnisse nicht einheitlich (Nr. 18, 20, 25, je Gruppe II; Nr. 12, 61 je Gruppe III; Nr. 9 Gruppe IV), allerdings variieren Anwendungsdauer und Dosishöhe beträchtlich. Die Patientin Nr. 25 hatte zusätzlich Östrogene und ein Neuroleptikum eingenommen, aber hier wäre eher eine Sensibilisierung des Rezeptors zu erwarten gewesen. Während ein Einfluß der Benzodiazepine auch nach diesen Ergebnissen unwahrscheinlicher ist, kann eine Beeinflussung der HGH-Sekretion durch Chloralhydrat ebenfalls als kaum wahrscheinlich gelten, wie ein Vergleich der Patienten Nr. 35, 37, 9 und 56 zeigt, wobei aber z.T. auch noch

andere Medikamente eingenommen wurden. Patienten, die Neuroleptikadosen erhielten, die unterschiedlich lange abgesetzt worden waren, sezernierten nicht verstärkt HGH nach Clonidingabe (Nr. 25, 19 und 43). In einem Sonderfall lag bei einem Patienten Drogenmißbrauch vor (54, Haschisch), wobei jeodch seit einer Woche Karenz bestand. Außerdem bestand noch eine allerdings nicht floride chronische Hepatitis. Ob hierdurch die extreme HGH-Ausschüttung erklärt werden kann, bleibt fraglich, zumal eine schizophrene Patientin in derselben Gruppe gleichviel HGH sezernierte (Nr. 29).

Insgesamt scheinen die unterschiedlichen Medikamentengaben nicht die HGH-Sekretion eindeutig zu beeinflussen, sondern Einflüsse wie Geschlecht oder psychiatrischer Erkrankungstyp mehr Bedeutung zu besitzen.

4.1.6. Wechselwirkung zwischen Wachstumshormon und subjektivem Befinden sowie Freien Fettsäuren

Keine Korrelation ließ sich zwischen HGH-Sekretion und subjektivem Befinden oder psychopathologischen Befunden ermitteln. Ähnlich negativ verhält es sich mit den physiologischen Befunden arterieller Mitteldruck und Puls.

Die vor allem an den Arbeiten von Quabbe vorgestellte Bedeutung des Plasmaspiegels der Freien Fettsäuren, ließ sich bei den vorliegenden Ergebnissen nicht finden. So können die gemessenen Serumspiegel unterschiedliches Sekretionsverhalten nicht erklären.

4.1.7. Wachstumshormon und Clonidinplasmaspiegel

Bisher lagen noch keine veröffentlichten Daten über Clonidinplasmaspiegelbestimmungen nach i.v.-Gabe am Menschen vor. Daher wurden zusätzlich entsprechende Untersuchungen durchgeführt, wobei aber nur vier Testpersonen in der Auswertung berücksichtigt werden konnten. Die vorliegenden Ergebnisse sind allerdings zu stark voneinander differierend, um bei der geringen Anzahl klarere Aussagen zuzulassen. Hier wären weitere

Untersuchungen von bedeutendem Wert.

Dann müßte vor allem auch als mögliche Ursache der gefundenen Unterschiede an ein differierendes pharmakokinetisches Verhalten bei verschiedenen Testpersonen gedacht werden, das zunächst vor weiteren Vergleichen abzuklären wäre.

4.2. Dopamin-Beta-Hydroxylase-Aktivität bei Probanden und Patienten

Bei den Bestimmungen der DBH fallen die in der Tendenz höheren mittleren Aktivitäten schizophrener Patienten auf, die aber auch die im Durchschnitt jüngste Gruppe repräsentieren. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant gegenüber den anderen Gruppen. Vergleicht man andererseits die einzelnen Probandengruppen, so entsteht eher der Eindruck eines mit dem Alter steigenden Aktivitätszuwachses. Dies würde aber allen bisherigen Beobachtungen widersprechen (vergleiche Einführung). Da auch hier sich keine signifikanten Unterschiede errechnen lassen, scheinen bei der bekannten interindividuellen Streubreite der DBH-Aktivität (124) die Resultate die Hypothese von Meltzer et al. zu bestätigen, demzufolge eine genetische Fixierung der Dopamin-Beta-Hydroxylase anzunehmen ist (122). Zunächst hatte man angenommen, daß der Dopamin-Beta-Hydroxylase im Noradrenalinstoffwechsel die Rolle eines Markerenzym zu zuweisen sei, da zumindest bei psychiatrischen Patienten die DBH die Rolle des geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms zu übernehmen scheint (122). Dann müßte aber eine Korrelation zwischen Dopamin-Beta-Hydroxylase-Aktivität und NoradrenalinKonzentration deutlich werden. Vergleicht man nun aber die jeweiligen Meßergebnisse in den einzelnen Testgruppen, so fällt hier eine solche Korrelation nicht auf. Damit scheint sich die bisher angenommene Bedeutung der DBH nach den vorliegenden Resultaten nicht zu bestätigen.

4.3. Noradrenalinsekretion bei Probanden und Patienten

Im Verlauf der mittleren Noradrenalinplasmaspiegelkonzentrationen heben sich schizoaffektive Patienten zumeist hochsignifikant gegenüber Kontrollen und anderen Patienten ab. Überwiegend haben sie hohe Anfangs- bzw. Nullwerte. Diese letztere gilt allerdings auch für Probanden, mehr für Frauen als für Männer. Keine Korrelation besteht zwischen Ausgangswerten von Noradrenalin und HGH. Lediglich Probandin Nr. 14 und Patientin 55 (Gruppe IV, Schizoaffektive) weisen Noradrenalinwerte zum Abnahmezeitpunkt -60 und HGH-Konzentrationen bei -60 und -30 auf, die jeweils beträchtlich über der Norm liegen.

Hohe Nullwerte des Noradrenalins scheinen aber zur Nichtstimulierbarkeit des HGHs zu prädestinieren, aber im Falle der Probanden könnte dies auch eher dem höheren Alter zugeschrieben werden. Die erhöhten Spiegel könnten als Ausdruck eines Stresszustandes erklärt werden, aber auch niedrige Anfangswerte bedeuten nicht unbedingt fehlenden Streß, da die Plasma-Noradrenalin-Spiegel bereits gefallen sein könnten. Immerhin darf man auf eine vermehrte Aktivität adrenerger Neurone schließen, die auch zentrale Bahnen vermutlich betrifft, wobei allerdings problematisch ist, quantitativ den Anteil zentralen Noradrenalins am gemessenen Plasmawert anzugeben. Möglicherweise müßte man hier zwischen akutem Streß und längerwährender Streßwirkung unterscheiden, da unter Umständen nur letzterer durch Dauerstimulation des betreffenden Rezeptors für die Regulation der HGH-Sekretion dessen Sensibilität für erneute Stimuli senkt, gleich, ob nun immer noch oder nicht mehr hohe Ausgangswerte bestehen. Akuter Streß könnte andererseits zu schwach oder zu kurzfristig eingewirkt haben, um eine nachfolgende Veränderung der HGH-Sekretion zu bewirken, jedoch bereits die Noradrenalinfreisetzung verursachen.

Inwieweit der unterschiedliche Kurvenverlauf nach Clonidinalgabe andersartige Reaktionen im Katecholaminstoffwechsel

anzeigt und gegebenenfalls krankheitsspezifisch ist, läßt sich noch nicht sagen. Eine dichtere Reihe von Abnahmezeiten könnte eher weitere Aufschlüsse bringen.

Der Abfall der Noradrenalin Spiegel nach Clonidingabe steht in Übereinstimmung mit dem auch tierexperimentell gesicherten Ergebnis, daß Substanzen, die alphaadrenerge Rezeptoren stimulieren, Synthese- und Umsatzrate des Transmitters reduzieren (191).

Clonidin wirkt in kleinen Dosen vornehmlich am präsynaptischen Rezeptor und zwar sowohl des noradrenergen als auch wahrscheinlich des dopaminergen Neurons, wodurch via entsprechender sogenannter Autorezeptoren die erwähnten biochemischen Effekte zustande kommen dürften. Höhere Dosen stimulierten hingegen im Tierversuch an Nagern vornehmlich den postsynaptischen Rezeptor und führten eher zu funktionellen Veränderungen im Tierversuch vermehrte Lokomotorik. Inwieweit diese Erkenntnisse aus Tierexperimenten auf den Menschen übertragbar sind, muß durch weitere Forschungen geklärt werden.

Soweit bisher bekannt, konnte erstmalig eine Korrelation zwischen NA-Plasmakonzentration und Blutdruck - hier dem arteriellen Mitteldruck - aufgezeigt werden. Nach diesen Ergebnissen handelt es sich hier aber um ein biochemisch-physiologisches Geschehen, das bei allen Testpersonen sehr gleich ist, somit lassen sich auch keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen finden.

4.4. Monoaminoxidase bei Patienten und Probanden

Die Bedeutung der Monoaminoxidase für den aminergen Katabolismus ist vielfach in der Literatur beschrieben worden, sie ist das Hauptabbauenzym des Noradrenalins. Die Monoaminoxidase besteht aus multiplen Isoenzymen mit unterschiedlicher Lokalisation, wobei am Menschen - auch in dieser Studie - je nach Bestimmungsmethode

die Blutplättchen - Monoaminoxydase A oder B bestimmt wird. Ihre Aktivität gilt weitgehend als genetisch fixiert, aber Alter, Geschlecht und psychiatrische Erkrankungen und Veränderungen scheinen Einflüsse auszuüben (135). Auf Grund der Bedeutung des Enzyms für den Noradrenalin-Stoffwechsel konnte eine Korrelation zwischen Monoaminoxydase-Aktivität und Noradrenalin-Konzentration in reziproker Weise angenommen werden. In dieser Studie wurden Enzym-Aktivität und Noradrenalin-Konzentration zum Abnahmezeitpunkt 0 miteinander verglichen, wobei keine Korrelation in der angedeuteten Weise zu ersehen war. Ob nun - ähnlich wie bei der DBH - hiermit die Bedeutung der Monoaminoxydase mehr in Frage gestellt werden darf, bleibt wegen der geringen Anzahl von 7 Testpersonen zunächst noch offen. Eine breitere Studie müßte die Zusammenhänge erneut überprüfen. Dabei bliebe auch zu untersuchen, ob tierexperimentelle Befunde, in denen kein Einfluß von Clonidin auf die Monoaminoxydase-Aktivität nachgewiesen werden konnte (4), sich am Menschen bestätigen lassen.

5.

Z U S A M M E N F A S S U N G

In den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit sollte mit Hilfe der i.v.-Gabe von Clonidin die Rezeptorempfindlichkeit jener noradrenergen zentralen Neurone geprüft werden, die an der Steuerung der Sekretion des Wachstumshormons (HGH) beteiligt sind. Die HGH-Sekretion bei 9 nicht schlafenden Patienten mit endogener oder Involutionsdepression wurde mit der bei 35 gesunden Kontrollpersonen, 10 neurotisch-reaktiv depressiven, 8 schizoaffektiven und 10 schizophrenen Patienten verglichen, da bei ersteren ein anderes Rezeptorverhalten angenommen werden kann. Gleichzeitig erfolgte eine Kontrolle des Noradrenalinstoffwechsels (NA) durch Messung der NA-Plasmakonzentration, der Aktivität der Dopamin- β -hydroxylase (DBH) im Serum sowie bei einigen Testpersonen der Monoaminoxidaseaktivität (MAO) in Thrombozyten, womit je ein Hauptenzym aus ana- und katabolem Stoffwechsel des NA erfaßt wurde. Die Blutglucosekonzentration und der Serumspiegel der Freien Fettsäuren (FFS) wurden - letztere nur in einigen Fällen - in die Messungen einbezogen, da eine Beeinflussung der HGH-Sekretion durch sie möglich schien. Bei vier Testpersonen konnte auch der Clonidinplasma-spiegel bestimmt werden. In allen Fällen erfolgte laufende Blutdruck- und Pulskontrolle. Die 35 Probanden waren alle und die 37 Patienten teilweise zum Zeitpunkt der Untersuchung medikamentenfrei, Personen mit internistischen Erkrankungen oder ausgeprägtem Übergewicht wurden nicht berücksichtigt. Die diagnostische Gruppierung der Patienten erfolgte durch Psychiater, die keine Kenntnis der Meßwerte hatten. Eine erneute Überprüfung

der Diagnose nach Verlaufskontrolle in Unkenntnis der Resultate legte die endgültige Gruppierung fest.

Endogen-depressive Patienten und solche mit Involutionen-depression schütteten deutlich weniger HGH aus als Kontrollen. Die HGH-Sekretion Schizoaffektiver lag ebenfalls unterhalb der Kontrollwerte, die von Neurotisch-depressiven und Schizophrenen darüber. Innerhalb der Kontrollgruppe schütteten Männer mehr HGH aus als Frauen, Frauen vor der Menopause hatten teilweise, Frauen nach der Menopause in dieser Gruppe keine stimulierte HGH-Sekretion. Regelmäßiger Alkoholgenuß scheint den zentralen Rezeptor zu desensibilisieren. Nach einer Karenzzeit ist die Empfindlichkeit reversibel, wobei die Länge der Abstinenzperiode Bedeutung besitzt.

Die Blutglucosekonzentration bzw. die Höhe des FFS-Serumspiegels waren ohne Zusammenhang mit den HGH-Sekretionsmaxima.

Die Aktivitäten von DBH und MAO standen nicht in Korrelation zur NA-Konzentration.

Bei der NA-Sekretion lagen Schizoaffektive signifikant über den anderen Gruppen, die ihrerseits dicht beisammen liegen. Hohe Ausgangs- und Nullwerte scheinen eine Stimulation zu supprimieren.

Zwischen NA-Plasmaspiegel und arteriellem Mitteldruck bestand eine signifikante Korrelation ohne Unterschiede zwischen den einzelnen Testgruppen.

Die Hypothese von der veränderten Rezeptorsensibilität bei endogen Depressiven scheint nach diesen Untersuchungen sinnvoll zu sein, bedarf aber noch der weiteren Überprüfung. Die Sekretion des HGHs nach Clonidingabe scheint zum einen von vorausgehendem Stress, bei Frauen zusätzlich durch die veränderten Spiegel der Sexualhormone nach der Menopause und außerdem bei weiblichen und männlichen Testpersonen durch regelmäßigen Alkoholgenuß beeinflusst zu werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAMS, R.L., PARKER, M.L., BLANCO, S. REICHLIN, S.
und DAUGHDAY, W. H.:
Hypothalamic regulation of growth hormone secretion
Endocrinology, 78: 605-613 (1966)
2. ABRAMS, R.L., KAPLAN, S. und GRUMBACH, M.:
The effect of administration of human growth hormone
on the plasma CH, cortisol, glucose, and free fatty
acid response to insulin: Evidence for growth hormone
autoregulation in man.
J. Clin. Invest., 50: 940-950 (1971)
3. ACKENHEIL, M., BECKMANN, H., FREIL, W., HOFFMANN, G.,
MARKIESW, A., RAESE, J.:
Antipsychotiv efficacy of clozapine in correlation
to changes in catecholamine metabolism in man.
In: The phenothiazines and structurally related drugs.
Eds.: I.S. FIRREST, C.J. CARR und E. USDIN, pp 647-657.
Raven Press, New York (1974)
4. ANDEN, N.-E., CORRODI, H., FUXE, K., HÖKFELT, T., RADIN, C.
und T. SVENSSON:
Evidence for a central noradrenaline receptor
stimulation by clonidine.
Life Sci. 9, 513-523 (1970)
5. ANGST, J., BATTEGAY, R., BENTE, D., BERNER, P., BROEREN, W.,
CORUN, F., DICK, P., ENGELMEIER, M.-P., HEINEMANN, H.,
HEINRICH, K., HELMCHEN, H., HIPPIUS, H.,
PÖLDINGER, W., SCHMIDLIN, P., SCHMITT, W. und P. WEISS:
Das Dokumentations-System der Arbeitsgemeinschaft
für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP).
Arzneim.-Forsch. 19, 399-405 (1969)
6. ASHCROFT, G.W., ECCLETON, D., MURRAY, L.G., OLEN, A.J.,
CRAWFORD, T.B.B., PULLA, J.A., SCHIELDS, P.J.,
WALTER, D.S., BLACKBURN, J.M., CONNECHAN, J.,
LONERGAN, M.:
Modified amine hypothesis for the ethiology of
effective illness.
Lancet II, 573-577 (1972)
7. AXELROD, Y.:
Dopamine- β -hydroxylose: Regulation of the synthesis
and release from new terminals.
Pharmacological Reviews 24, 233-243 (1972)
8. BECK, C., LARKINS, R.G., MARTIN, T.J. und BURGER, H.G.:
Stimulation of growth hormone release from
superfused rat pituitary by extracts of hypothalamus
and of humans lung tumors.
J. Endocrinol, 59, 325-333 (1973)

9. BIVENS, C.H., LEWOBITZ, H.E., FELDMANN, J.M.:
Inhibition of hypoglycemia-induced growth hormone secretion by serotonin antagonists.
N. Engl.J.Med. 289, 236-239 (1973)
10. BLACKARD, W.G. und HEIDINGSFELDER, S.:
Adrenergic receptor control mechanism for growth hormone secretion.
J. Clin.Invest. 47, 1407-1414 (1968)
11. BLACKARD, W.G., HULL, E.W. und LOPEZ, S.A.:
Effects of lipids on growth hormone secretion in humans.
J. Clin.Invest. 50, 1439 (1971)
12. BOYD, A.E., LEWOBITZ, B., PFEIFFER, B.:
Stimulation of human growth hormone secretion by L-dopa.
N. Engl.J.Med. 283, 1425-1429 (1970)
13. BRAESTRUP, C., und NIELSEN, M.:
Regulation in the control norepinephrine neurotransmission induced in vivo by alpha adrenoceptor active drugs.
J. Pharmacol.Exp.Ther., Vol. 198, Nr. 3 (1976)
14. BRAZEAU, P., VALE, W., BURGUS, R. und R. GUILLEMIN:
Isolation of somatostatin (a somatotropin release inhibiting factor) of orine hypothalamic origin.
Can.J. Biochem. 52, 1067-1072 (1974 a)
15. BRAZEAU, P., RIVIER, J., VALE, W. und GUILLEMIN, R.:
Inhibition of growth hormone secretion in the rat by synthetic somatostatin.
Endocrinology 94, 184-187 (1976)
16. BROWN, G.M. and S. REICHLIN:
Psychology and neural regulation of growth hormone secretion.
Psychosomatic Medicine 34, 45-61 (1972)
17. BROWN, G.M., SCHALCK, D.S. and S. REICHLIN:
Hypothalamic medication of growth hormone and adrenal stress response in the squirrel monkey.
Endocrinology 89, 694-703 (1971)
18. BROWN, W.A., van WOERT, M.H. und M. AMBAIN:
Effect of Apomorphine on Growth Hormone Release in Humans.
J. Clin. Endocrinol.Metab. 37, 463 (1973)
19. BUCKLER, J.M.H., BOLD, A.M., TABERNER, M. et al.:
Modification of hormonal responses to erginine by alpha-adrenergic blockade.
Br. Med. J. 3, 153-154 (1969)

20. BUNNEY, W.E. jr. and J.M. DAVIS:
Norepinephrine in Depressive Reactions.
Arch.Gen.Psychiat. 13, 483 (1965)
21. BURDAY, S.Z., FINE, F.H., SCHALCH, D.S.:
Growth hormone secretion in response to arginine
infusion in normal and diabetic subjects:
relationship to blood glucose levels.
J.Lab.Clin.Med. 71, 897-911 (1968)
22. BUTCHER, L.L. and J. ENGEL:
Behavioral and biochemical effects of L-Dopa
after peripheral decarboxylase inhibition.
Brain.Res. 15, 233 (1969)
23. CAMERON, P.D., BURGER, H.G., CATT, K.J.:
Metabolic clearance rate of radioiodinated
human growth hormone in man.
J.Clin.Invest. 48, 1600-1608 (1969)
24. CARLSON, H.E., MORIZ, J.K. and DOUGHADAY, W.H.:
Thyrotropin - releasing hormone stimulation
and somatostatin inhibition of growth hormone
secretion.
Endocrinology 94, 1709-1913 (1974)
25. CARLSSON, A.:
5-Hydroxytryptamine and related compounds.
In: Handbook of Experimental Pharmacology
Vol. 19, S. 529.
Sprindler-Verlag, Berlin 1965
26. CAROLL, B.J. and J. MENDELS:
Neuroendocrine Regulation in Affective Disorders.
In: E.J. Sachar (Herausg.): Hormones, Behavior
and Psychopathology.
Raven Press, New York (1976)
27. CAROLL, B.J., CURTIS, G., MENDELS, J. and A. SUGERMAN:
Neuroendocrine regulation in depression.
Arch.Gen.Psychiat. 33, 1039-1058 (1976)
28. CAROLL, B.J.:
The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in
depression.
In: Depressive Illness: Some Research Studies.
Edited by Davies, B.J. Caroll and R.M. Mowbray.
pp 23-201.
Charles C. Thomas, Springfield III (1972)
29. CASPER, R.C., DAVIS, J.M., PANDEY, G.N. GARRER, D.L.,
DEHIRMENJION, H.:
Neuroendocrine and amine studies in effective
illness.
Psychoneuroendocrinology Vol. 2, 105-114 (1977)

30. CARAGNINI, F., PEROCCHI, M., SCOTTI, G., RAGGI, U.,
POUTIROLI, A.E. and R. BENA:
Effect of L-Dopa administration on growth hormone
secretion in normal subjects and parkinsonian
patients.
J. Endocrinol. 54, 425-433 (1972)
31. COLEMAN, M., CAMPBELL, M., FREEDMAN, L.S. et al.:
Serum dopamine- β -hydroxylase levels in Down 's
syndrome.
Clin.Gen. 5, 312-315 (1974)
32. COPINSCHI, G., HARTOG, M., EARLL, J.M. et al.:
Effect of various blood sampling procedures on
serum levels of immunoreactive human growth
hormone:
Metab.Clin.Exp. 16, 402-409 (1967)
33. COPPEN, A.:
The biochemistry of affective disorders.
Br.J.Psychiatry 113, 1237-1264 (1967)
34. CREVELING, C.R., DALY, J., TOKUYAMA, T. and B. WITKOP:
The combined use of alpha-methyl-tyrosine and
threo-dihydroxyphenylserine - selection
reduction of dopamine levels in the central
nervous system.
Biochem.Pharmacol. 17, 65 (1968)
35. CREVELING, C.R.:
Studies on Dopamine- β -Hydroxylase.
Thesis, George Washington University, Washington, D.C.
(1962)
36. DECK, K.: *Endokrinologie.*
Thieme-Verlag Stuttgart 1976
37. DUDL, R.J., WILLIAMS, R.H., ENSINCK, J.W., PALMER, H.P.:
Effect of age on growth hormone secretion in man.
J.Clin.Endocrinol. 37, 11-16 (1973)
38. DRAFFAN, G.H. et al.:
The Determination of Cloridine in Human Plasma.
Proc. 3rd. Int.Symp. Mass.Spec. in Biochem.
and Medicine, Sardinia, Italy (1975)
39. DUNNER, D.L., COHN, C.K., WEINSHILBOUM, R.M. et al.:
The Activity of dopamine- β -hydroxylase and
methionine activating enzyme in blood of
schizophrenic patients.
Biol. Psychiatry 6, 215-220 (1973)
40. DURAND, B., MARTIN, J.B. and P. BRAZEAU:
Evidence for a Role of alpha-Adrenergic Mechanism
in Regulation of Episodic Growth Hormone Secretion
in the Rat.
Endocrinology Vol. 100, Nr. 3 (1977)

41. ENDO, M., ENDO, J., NISHIKUBO, M., YAMAGUCHI, T. and N. HATOTANI:
Endocrine studies in depression.
In: N. HATOTANI (Hrsg.) Psychoneuroendocrinology,
pp 22-31. Karger, Basel 1974
42. ERNST, A.M.:
Mode of action of apomorphine and dexamphetamine
on growing compulsion in rats.
Psychopharmacologia 10, 316-323 (1967)
43. ETTIGI, P., LAL, S., MARTIN, J.B. and H.G. FRIESEN:
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
40, 1094 (1975)
44. EVERETT, G.M. and J.E.P. TOMAN:
Mode of action of Rauwolfia alkaloids and motor
activity.
In: MASSEMAN, J.H. (Ed.) Biological Psychiatry,
Vol. I. S. 75, Grune & Stratton, New York/London
1959
45. EVERETT, G.M. and R.G. WIEGAND:
Central amines and behavioral states: a critique
and new data.
In: Proceedings of the First International
Pharmacological Meeting 8:85 (1962)
46. FINGERHUT, M. and D.T. KRIEGER:
Plasma growth hormone response to L-dopa in
obese subjects.
Metabolism 23, 267-271 (1974)
47. FINKELSTEIN, J.W., ROFFWAY, H.P., VOYER, R.M., KREAM, J.
and L. HELLMANN:
Aged-related changes in the twenty-four-hour
spontaneous secretion of growth hormone.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 35, 665-670 (1972)
48. FRANTZ, A.G., RABKIN, M.T.:
Effects of estrogen and sex difference on
secretion of human growth hormone.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 25, 1470-1480 (1965)
49. FRAZER, A.:
Adrenergic responses in depression: implications
for a receptor defect.
In: The Psychobiology of Depression, MENDELS, J.
(Ed.) pp. 7-26, Spectrum Publications 1975
50. FREEDMAN, L.S., OHUCHI, T., GOLDSTEIN, M., AXELROD, F.,
FISH, J., DANCIS, J.:
Changes in human serum dopamine- β -hydroxylase
activity with age.
Nature (Lond.) 236, 310-311 (1972)

51. FREEDMAN, L.S., EBSTEIN, R.P., PARK, D.H. et al.:
The effect of cold pressure test in man on
serum immunoreactive dopamine- β -hydroxylase
and on dopamine- β -hydroxylase activity.
Res.Comm.Chem.Path.Pharmacol. 6, 873-878 (1973)
52. FREWIN, D.B., DOWNEY, J.A. and LEVITT, M.:
The effect of heat, cold and exercise on plasma
dopamine- β -hydroxylase activity in man.
J.Physiol.Pharmacol. 51, 986-989 (1973a)
53. FREWIN, D.B., LEVITT, M., MYERS, S.J., CO, C.C. and
DOWNEY, J.A.:
Paraplegia 11, 238 (1973b)
54. FROHMAN, L.A. and L.L. BERNARDIS:
Growth hormone and insulin levels in wesuling
rats with ventromedial hypothalamic lesions.
Endocrinology 82, 1125-1132 (1968)
55. FROHMAN, L.A., BERNARDIS, L.D., BURCK, L., MARAN, J.W. and
A.S.P. DHARIWAL:
Hypothalamic control of growth hormone secretion
in the rat.
In: Growth and Growth Hormone, edited by
A. PECILA und E.E. MÜLLER, S. 271-282.
Excerpta Medica, Amsterdam, 1972
56. FROHMAN, L.A., BERNARDIS, L.L. and K. KENT:
Hypothalamic stimulation of growth hormone
secretion.
Science, 162, 580-582 (1968)
57. GARVER, D., PENDEY, G.N., DEKIRMENJIAN, H., DELEON-JONES, F.:
Growth Hormone and Catecholamines in Affective
Disease.
Am.J.Psychiatry 132, 1194 (1975)
58. GLICK, S.M.:
Hypothalamic threshold for human growth hormone
release.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 30, 619-623 (1970)
59. GLICK, S.M. and GOLDSMITH, S.:
The physiology of growth hormone secretion.
In: Growth Hormone, edited by A. PECILE and
E.E. MÜLLER, pp 84-88.
Excerpta Medica, Amsterdam 1968
60. GLOWINSKI, J. and J. AXELROD:
Effects of drugs on the uptake, release and
metabolism of H³-norepinephrine in the rat brain.
J. Pharmacol.exp.Ther. 149, 43 (1965)
61. GOLDSMITH, S.J. and S.M. GLICK:
Rhythmicity of human growth hormone secretion.
J.Mt.Sinai Hosp. 37, 501-509 (1970)

62. GOLDSTEIN, M., FREEDMAN, L.S. and BONNAY, M!:
An assay for dopamine- β -hydroxylase activity in
tissues and serum.
Experientia (Basel) 27, 632-633 (1971)
63. GOODWIN, F.K., MURPHY, D.L., BRODIE, H.K.A., BUNNY jr., W.E.:
L-Dopa, Catecholamines, and Behaviour: A. Clinical
and Biochemical Study in Depressed Patients.
In: Foundations of Biochemical Psychiatry
(Hrsg.: SEGAL, D.S., YAGER, J. and SULLIVAN, J.L.)
Butterworth London, Boston 1976
64. GREENE, W.A., CONRON, G., SCHACH, D.S. et al.:
Psychologic correlates of growth hormone and
adrenal secretory responses in patients
undergoing cardiac catheterization.
Psychosom.Med. 32, 599-614 (1970)
65. GREENWOOD, G.C. and J. LONDON:
Growth hormone response to stress in man.
Nature 210, 540-541 (1966)
66. GRODIN, J.M., SIITERI, P.K., Mc DONALD, P. C.:
Source of estrogen production in postmenopausal
women.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 33, 896-902 (1971)
67. GRUEN, P.H., SACHAR, E.J., ALTMAN, N., SASSIS, J.:
Growth hormone responses to hypoglycemia in
postmenopausal depressed women.
Arch.Gen.Psychiat. 32, 31-33 (1975)
68. GRÜNERT, A.:
Die mikroanalytische, selektive Bestimmung der
unveresterten langkettigen Fettsäuren im Serum.
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 13, 407-412 (1975)
69. HAGEN, T.C., LAWRENCE, A.M., KIRSTEINS, L.:
Autoregulation of growth hormone secretion in
normal subjects.
Metabolism 21, 603-610 (1972)
70. HALL, R., BESSER, G.M., SCHALLY, A.V. et al.:
Action of growth-hormone-release inhibitory
hormone in healthy men and in acromegaly.
Lancet 2, 581-586 (1973)
71. HAMILTON, M.:
A rating scale for depression.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 23, 56-62 (196/)
72. HANSEN, A.P.:
The effect of adrenergic receptor blockade
on the exercise - induced serum growth hormone
rise in normals and juvenile diabetics.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 33, 807-812 (1971)
73. HARTMAN, B.K., und S. UDENFRIEND:
Mol. Pharmacol. 6, 85 (1970)

74. HARTMAN, B.K., und S. UDENFRIEND:
Pharmacol.Rev. 24, 311 (1972)
75. HARTMAN, B.K.:
Immunfluorescence of dopamine- β -hydroxylase:
Application of improved methodology to the
localization of the peripheral and central
noradrenergic nervous system.
J.Histochem.Cytochem. 21, 312 (1973)
76. HASIMOTO, Y., KUROBE, Y., HIROTA, K.:
Effect of delivery on serum dopamine- β -hydroxylase
activity and urinary vanillyl mandelic acid
excretion of normal pregnant subjects.
Biochem.Pharmacol. 23, 2185-2187 (1974)
77. HEIDINGSFELDER, S.A., BLACKARD, W.G.:
Adrenergic Control mechanism for Vasopressin-
induced plasma growth hormone response.
Metabolism 17, 1019-1024 (1968)
78. HENRY, D.P., STARMAN, B.J., JOHNSON, D.G., WILLIAMS, R.H.:
A Sensitive Radioenzymatic Assay for
Norepinephrine in Tissues and Plasma.
Life Sciences Vol. 16, 375-384 (1975)
79. HIMSWORTH, R.L., LARMEL, P.W., FRANTZ, A.G.:
The location of the chemoreceptor controlling
growth hormone secretion during hypoglycemia
in primates.
Endocrinology 91, 217-226 (1972)
80. HORWITZ, D.R., ALEXANDER, R.W., LOVENBERG, W. und H. KEISER:
Circulat.Res. 32, 594 (1973)
81. HUNTER, W.M., FONSEKA, C.C. und R. PASSMORE:
The role of growth hormone in mobilization of
fuel for muscular exercise.
Q.J.Exp.Physiol. 50, 406-416 (1965)
82. IMURA, H., KATO, Y., IKEDA, M., MOSIMOTO, M., YAWATA, M.:
Effect of adrenergic blocking or stimulating
agents on plasma growth hormone, immunoreactive
insulin and blood free fatty acids levels in man.
J.Clin.Invest. 50, 1069-1079 (1971)
83. IMURA, H., NAKAI, Y., YOSKIMI, T.:
Effect of 4-hydroxy-tryptophane (5-HTP) on
GH and ACTH release in man.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 36, 204-206 (1973)
84. IRIE, M., SOKUMA, M., TSUSHIMA, T. et al.:
Effect of nicotinic acid administration on
plasma growth hormone concentration.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 126, 708-711 (1967)

85. JONSSON, G., FUCE, K., HÖKFELT, T.:
On the catecholamine innervation of the
hypothalamus, with special reference to the
median lumen.
Brain Res. 40, 271-281 (1972)
86. KANSAL, P.C., BUSE, J., TALBERT, O.R. et al.:
The effect of L-dopa on plasma growth hormone,
insulin and thyroxine.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 34, 99-105 (1972)
87. KAPLAN, S.L., ABRAMS, C.A.L., BELL, J.J.:
Growth and growth hormone.
Pediat.Res. 2, 43-63 (1968)
88. KASTIN, A.J., SCHALLY, A.V., GUAL, C., GLICK, S. and
A. ARIMURA:
Clinical Evaluation in men of substance with
growth hormone-releasing activity in rats.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 35, 326-529 (1972)
89. KATO, Y., CHIHARA, K., OHGO, S. and H. IMURA:
Effect of nicotine on the secretion of growth
hormone and prolactin in rats.
Neuroendocrinology 16, 237-242 (1974)
90. KAUFMAN, S. und S. FRIEDMAN:
Dopamine- β -hydroxylase.
Pharmacol.Rev. 17, 71-100 (1965)
91. KIRSCHNER, N. and O.H. VIVEROS:
Pharmacol.Rev. 24, 385 (1972)
92. KRIEGER, D.T. und S.M. GLICK:
Sleep EEG stages and plasma growth hormone
concentration in states of endogenous and
exogenous hypercortisolemia or ACTH elevation.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 39, 986-1000 (1974)
93. KRULICH, L., ILLNER, P., FAWETT, C.P., QUIJADA, M. and
S.M. Mc CAMI:
Dual hypothalamic regulation of growth hormone
secretion aus: Growth and Growth Hormone.
Exc.Med.Int.Congr.Ser. 224, 306-316 (1972)
94. LAL, S., TOLIS, G., MARTIN, J.B., MURPHY, G.M., GUYDA, H.:
Effect of Clonidine on Growth Hormone,
Prolactin, Luteinizing Hormone, Follicle
Stimulating Hormone, and Thyroid-Stimulation
Hormone in the Serum of Normal men.
J.Clin. Endocrinol.Metab. 41, 827 (1975)
95. LAL, S., de la VEGA, C.E., SOURKES, T.L. et al.:
Effect of apomorphine on Growth hormone, prolactin,
luteinizing hormone and follicle-stimulation hormone
levels in human serum.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 37, 719-724 (1973)

96. LANGER, G., HEINZE, G., REIM, B., MATUSSEK, N.:
Reduced Growth Hormone Responses to Amphetamine
in Endogenous Depressive Patients.
Arch.Gen.Psychiat. 33, Nr. 12, 1471-1475 (1976)
97. LANGER, G., HEINZE, G., REIM, B., MATUSSEK, N.:
Growth Hormone Responses to D-Amphetamine in
Normal Controls and in Depressive Patients.
Neuroscience Letters 1, 185-189 (1975)
98. LAPIN, J.P. and OXENKRUG, G.F.:
Intensification of the control serotonergic
processes as a possible determinant of the
thymoleptic effect.
Lancet, 132, (1969)
99. LIN, T.U. and TUCCI, J.R.:
Provocative tests for growth-hormone release.
Ann.Internal.Med. 80, 464-469 (1974)
100. LIEBERMAN, A.N., FREEDMAN, L.S., GOLDSTEIN, M.:
Serum dopamine- β -hydroxylase activity in
patients with Huntington 's chorea and
Parkinson 's disease.
Lancet 1, 153-154 (1972)
101. LUCKE, C. and GLICK, S.M.:
Experimental modificiation of the sleep-induced
peck of growth hormone secretion.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 32, 729-736 (1971)
102. LUFKIN, E.G., GREENE, H.L., MEEK, J.R. et al.:
Adrenergic control of hormone secretion.
J.Lab.Clin.Med. 78, 820 (1971)
103. MAANY, J., FRAZER, A. and MENDELS, J.:
Apomorphine: Effect on Growth Hormone.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 40, 162 (1975)
104. MAI, F.M., JENNER, M.R., SHAW, B.F., GILES, D.E.:
IRCS Medical Science 5, 568 (1977)
105. MARKIANOS, E.S., NYSTRÖM, J.:
Serum dopamine- β -hydroxylase: Assay and
enzyme properties.
Z.klin.Chem.klin.Biochem. 13, 273-276 (1975)
106. MARKIANOS, E.S., NYSTRÖM, J., REICHEL, H., MATUSSEK, N.:
Serum Dopamine- β -Hydroxylase in Psychiatric
Patients and Normals. Effect of d-Amphetamine
and Haloperidol.
Psychopharmacology 50, 259-267 (1976)
107. MARSCHNER, J., DOBRY, H., ERHARDT, F., LANGERSDORFER, T.,
POPP, B., RINGEL, C. und SCRIBA, P.C.:
Berechnung radioimmunologischer Meßwerte mittels
Spline-Funktionen.
Ärztli.Lab. 20, 184-191 (1974)

108. MARTIN, J.B.:
Plasma growth hormone response to hypothalamic or extrahypothalamic electrical stimulation.
Endocrinology 91, 107-115 (1972)
109. MARTIN, J.B. und RENAUD, L.P.:
Hypothalamic and extrahypothalamic regulatory mechanisms for hypothalamic hormone secretion.
In: Neuroendocrine Integration: Basic and Applied Aspects edited by L. FISHER.
Raven Press, New York 1974
110. MARTIN, J.B.:
The role of hypothalamic and extrahypothalamic structures in the control of GH secretion.
In: Advances in Human Growth Hormone Research, edited by S. RAITI, pp 223-249
NIH Publication No. 74-612, Washington, D.C. 1974a
111. MARTIN, J.B.:
Inhibitory effect of somatostatin (SRIF) on the release of growth hormone (GH) induced in the rat by electrical stimulation.
Endocrinology 94, 497-503 (1974b)
112. MARTIN, J.B., AUDET, J. and SAUNDERS, A.:
Effect of somatostatin and hypothalamic ventromedial lesions on GH release induced by morphine.
Endocrinology 96, 881-889 (1975b)
113. MARTIN, J.B., WILLONGHBY, J.O. and TANNENBAUM, G.S.:
Evidence for an intrinsic central nervous system rhythm governing episodic GH secretion in the rat.
Endocrinology 96, A 177 (1975a)
114. MARTIN, J.B.:
Neural regulation of growth hormone secretion.
New England Journal of Medicine 288, 1384-1393 (1973)
115. MARTIN, J.B.:
Brain regulation of growth hormone secretion.
In: MARTINI, L. and GANONG, W. (Eds): Frontiers in Neuroendocrinology, Vol. IV, pp 129-168
New York 1976 Raven Press
116. MARTIN, J.B. and JACKSON, J.:
Neural regulation of TSH and GH secretion.
In: Anatomical Neuroendocrinology, edited by W. STUMPF and L. GRANT.
Karger, New York 1975
117. MATUSSEK, N.:
Reflections on Recent Contributions to Biochemistry and Pharmacotherapy of Affective Disorders.
In: S. ARIETI (Hrsg.) New Dimensions in Psychiatry: A World View, John Wiley and Sons, New York 1975

118. MATUSSEK, N., ACKENHEIL, M., HIPPIUS, H., SCHRÖDER, H.-Th., SCHULFES, H. and WASILEWSKI, B.:
Effect of Clonidine on HGH Release in Psychiatric Patients and Controls.
VI. World Congress of Psychiatry, Hawaii - 1977
119. MATUSSEK, N.:
Neurobiologie und Depression.
Med.Mschr. 20, 109 (1966)
120. MATUSSEK, N.:
Biochemie der Depression
aus: Depressive Zustände.
Hrsg. KIELHOLZ, P., Bern, 124-158 (1972)
121. MATUSSEK, N.:
Neuroendokrinologische Grundlagen depressiver Syndrome.
Aus: Stoffwechselpathologie der Psychosen.
In: Psychiatrie der Gegenwart (in Vorbereitung)
122. MELTZER, H.J., CHO, H.W., CARROLL, B.J.:
Serum Dopamine- β -Hydroxylase Activity in the Affective Psychoses and Schizophrenia.
Arch.Gen.Psychiat. 33, 585-591 (1976)
123. MENDELS, J., FRAZER, A. and CARROLL, B.:
Growth Hormone Response in Depression.
Am.J.Psychiatry 131, 1154-1155 (1974)
124. MENDLEWICZ, J., LEVITT, M. and J.L. FLEISS:
Genetic Control of Dopamine- β -Hydroxylase Activity in Man.
In: Neuropsychopharmacology, Proceedings of the IX Congress of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum Paris - 1974
Eds.: BOISNER, J.R., HIPPIUS, H., PICHOT, P.:
Excerpta Medica Amsterdam (1975)
125. MERIMEE, E.T.J., BRUGES, J.A., RABINOWITZ, D.:
Sex determined variation in serum insulin and growth hormone response to amino acid stimulation.
J.Clin.Endocrinol. 26, 791-793 (1966)
126. MERIMEE, T.J. and FINEBERG, S.E.:
Studies on the sex based variation of human growth hormone secretion.
J. Clin.Endocrinol.Metab. 25, 1470-1480 (1971)
127. MERIMEE, T.J., FINEBERG, S.E. and TIPSON, J.E.:
Fluctuations of human growth hormone secretion during menstrual cycle: Response to arginine.
Metabolism 18, 606-608 (1969)

128. MIMS, R.B., SCOTT, C.L., MODEBE, M. and J.E. BETHUNTE:
Prevention of L-dopa induced growth hormone
stimulation by hyperglycemia.
J.Clin.Endocrinol.and Metab. 37, 660-663 (1973)
129. MITCHELL, M.L., SUVONRUNGSI, P., SAWIN, C.T.:
Effect of propranolol on the response of serum
growth hormone to glucagon.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 32, 470-475 (1971)
130. MOLINATTI, G.M., MASSARI, F., STURMIA, E., PANNISI, F.,
SCASSELLATI, G.A. and L. VANCHERI:
Radioimmuno assay of human growth hormone.
J.Nucl.Biol.Med. 13, 26 (1969)
131. MOLINOFF, P.B., WEINSHILBOUM, R. and J. AXELROD:
J.Pharmacol.exp.Ther. 178, 425 (1971)
132. MUELLER, P.S., HENNINGER, G.R., Mc DONALD, R.K.:
Insulin tolerance test in depression.
Arch.Gen.Psychiat. 21, 587-594 (1969)
133. MUELLER, R.A., MILLWARD, D.K., WOODS, J.W.:
Circulating catecholamines, plasma rene and
dopamine- β -hydroxylase activity changes with
postural stress.
Pharmacol.Biochem.Behav. 2, 757-761 (1974)
134. MÜLLER, E.E., BRAMBILLA, F., CAVAGNINI, F., PERACCHI, M.
and A. PANEREI:
J.Clin.Endocrinol.Metab. 39, 1 (1974)
135. MURPHY, D.L.:
Clinical, genetic, hormonal and drug influences
on the activity of human platelet monoamine oxidase.
In: Monoamine Oxidase and its Inhibition.
Ciba Foundation Symposium 39. Amsterdam,
Elsevier, Excerpta Medica 1976
136. MYHRE, L. und KESSLER, W.V.:
J.Appl.Physiol. 21, 1251 (1966)
137. NAGATSU, T., UDENFRIEND, S.:
Photometric assay of dopamine- β -hydroxylase
activity in human blood.
Clin.Chem. 18, 980-983 (1972)
138. OGIHARA, T., NUGENT, C.A.:
Serum DBH in three form of acute stress.
Life Sci. 15, 923-930 (1974)
139. OGIHARA, T., NUGENT, C.A., SHEN, S.W. et al.:
Serum dopamine- β -hydroxylase activity in
parents and children.
J. Lab.Clin.Med. 85, 566-573 (1975)

140. OKADA, F., DEIGUIJI, M., YAMASHITA, J. et al.:
Elevation of plasma dopamine- β -hydroxylase
during mecholyl test.
Biol. Psychiat. 10, 333-339 (1975)
141. PARKER, D.C. and L.G. ROSSMANN:
Sleep-wake cycle and human growth hormone
prolactin and luteinizing hormone.
In: Advances in Growth Hormone Research,
edited by S. RAITI, pp 294-320
DHEW Publication No. (NIH) 74-612
Washington D.C - 1974
142. PARKER, D.C. and L.G. ROSSMANN:
Human growth hormone release in sleep:
Nunsuppression by acute hyperglycemia.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 32, 65-69 (1971)
143. PATEL, Y.C., WEIR, G.C. and S. REICHLIN:
Anatomic distribution of somatostatin (SRIF)
in brain and pancreatic islets as studied by
radioimmun-assay (RIA)
Endocrinology 96, A 127 (1975)
144. PERLOW, M.J., SASSIN, J.F., BOYER, R., HELLMANN, L.
and E.D. WEITZMAN:
Release of human growth hormone, follicle
stimulation hormone, and luteinizing hormone
in response to L-dihydroxyphenyl-alanine (l-Dopa)
in normal man.
Dis.Nerv.Syst. 33, 804-810 (1972)
145. PLANZ, G., PALM, D.:
Acute enhancement of dopamine- β -hydroxylase
activity in human plasma after maximum work
load.
Eur.J.Clin.Pharmacol. 5, 255-258 (1973)
146. POTTER, L. and J. AXELROD:
Properties of norepinephrine storage particles
in the rat heart.
J.Pharmacol.exp.ther. 142, 299-305 (1963)
147. POWELL, G.F., BRASEL, J.A., BLIZZARD, R.M.:
Emotional deprivation and growth retardation
simulating idiopathic hypopituitarism.
I.N.Engl.J.Med. 276, 1271-1278 (1967)
148. POWELL, G.T., BRASEL, J.A., RAITI, S. et al.:
Emotional deprivation and growth retardation
simulating idiopathic hypopituitarism.
II. N.Engl.J.Med. 276, 1279-1283 (1967)
149. von PRAAG, H.M.:
Monoamines and depression.
Pharmakopsychiat. 2, Nr. 3, 151-160 (1969)

150. QUABBE, H.S., SCHILLING, E. und HELGE, H.:
Pattern of Growth Hormone Secretion during a
24-hour Fast in Normal Adults.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 26, 1173-1177 (1966)
151. QUABBE, H.J., BRATZKE, H.J., SIEGERS, U., ELBAN, K.:
Studies on the Relationship between Plasma
Free Fatty Acids and Growth Hormone Secretion
in Man.
J.Clin.Invest. 51, Nr. 9 (1972)
152. QUABBE, H.J., RAMEK, W., LUYEKX, A.S.:
Growth Hormone, Glucagon and Insulin Response
to Depression of Plasma Free Fatty Acids and
the Effect of Glucose Infusion.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 44, Nr. 2 (1977)
153. RABINOWITZ, D.:
Ann.Rev.Med. 21, 241 (1970)
154. REHBINDER, D. und DECKERS, W.:
Stoffwechseleffekte des Catapresan.
Neunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmak.exp.Path.
261, 162-175 (1968)
155. REICHLIN, S.:
Regulation of somatotrophic hormone secretion.
In: Handbook of Physiology-Endocrinology, Vol. 4,
Part. 2, edited by E. KNOBIL and W.H. SAWYER,
pp 405-447.
Williams & Wilkins, Baltimore - 1974
156. ROCKSON, S., STONE, R., VANDER-WEYDEN, M. et al.:
Lesch-Nyhan syndrome:
Evidence for abnormal adrenergic function.
Science 186, 934-935 (1974)
157. ROSENBLATT, S., LEIGHTON, W.P., CHANLEY, J.D.:
Dopamine- β -hydroxylase.
Evidence for increased activity in sympathetic
nervous during psychotic states.
Science 182, 923-924 (1973)
158. ROSS, S.B., WEINSHILBOUM, R.M., MOLINOFF, P.B., VESSELL, E.S.
and J. AXELROD:
Mol. Pharmacol. 8, 50 (1972)
159. ROSS, S.B., ERIKSSON, H.E., HELLSTROM, W.:
On the fate of dopamine- β -hydroxylase after
release from the peripheral sympathetic nerves
in the cat.
Acta Physiol.Scand. 92, 578-580 (1974)
160. ROSS, S.B., WETTERBERG, L., MYRHED, M.:
Genetic control of plasma dopamine- β -hydroxylase.
Life Sci. 12, 529-532 (1973)

161. ROTH, J., GLICK, S.M., YELLOW, R.S. et al.:
Hypoglycemia: a potent stimulus for secretion
of growth hormone.
Science 140, 987-988 (1963)
162. ROTH, R.H., SPOULDING, S.W.:
Decreased serum dopamine- β -hydroxylase in
hyperthyroidism.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 39, 614-617 (1974)
163. RUSH, R.A., THOMAS, P.E., MAGATSU, T. and UDENFRIEND, S.:
Proc.nat.Acad.Sci. (Wash.) 71, 872 (1974)
164. RUTLEGE, C., AZARRO, A.J. and R.L. ZIANCE:
Dissociation of amphetamine- induced release
of norepinephrine from inhibition of neuronal
uptake in isolated brain tissue.
In: E.U. USDIN and S.H. SNYDER (Eds.), pp 973-975
Frontiers in Catecholamine Research,
Pergamon Press, New York - 1973
165. SACHAR, E.J., FINKELSTEIN, J. and L. HELLMANN:
Growth hormone responses in depressive illness.
Response to insulin tolerance test.
Arch.Gen.Psychiat. 24, 263-269 (1971)
166. SACHAR, E.J., ROFFWARG, H.P., GRUEN, P.H., ALTMAN, N. and
J. SASSIN:
Neuroendocrine Studies of Depressive illness.
Pharmakopsychiat. 9, 11-17 (1976)
167. SACHAR, E.J., FRANTZ, A.G., ALTMAN, N., SASSIN, J.F.:
Growth hormone and prolactin in unipolar and
bipolar depressed patients; responses to
hypoglycemia and L-Dopa.
Am.J.Psychiat. 130, 1362-1367 (1973)
168. SACHAR, E.J.:
Endocrine Function in Affective Disorders.
In: *Factors in Depression*, edited by N.S. KLINE,
New York, Raven Press 1974
169. SACHAR, E.J.:
Neuroendocrine Abnormalities in Depressive Illness.
In: *Topics in Psychoendocrinology*
(Eds. SACHAR, E.J.) New York, San Francisco,
London: Grune & Stratton - 1975
170. SACHAR, E.J., ALTMAN, N., GRUEN, P.H. et al.:
Human growth hormone responses to Levodopa:
Relation to menopause, depression and plasma
dopa concentration.
Arch.Gen.Psychiat. 32, 502-503 (1975)

171. SACHAR, E.J.:
Neuroendocrine studies of effective disorders.
Vortrag auf dem 9. Kongress des Collegiums
Internationale Neuropsychopharmacologicum,
Paris - 1974
172. SACHAR, E.J.:
Sex differences in growth hormone response.
Am.J.Psychiatry 131, 608-609 (1974)
173. SACHAR, E.J., ROFFWAY, H.P., GRUEN, P.H., ALTMAN, N.,
SASSIN, J.:
Neuroendocrine studies of depressive illness.
Paper for the Anna-Monica-Award (1975)
174. SACHAR, E.J., FRANTZ, A.G., ALTMAN, N. and J. SASSIN:
Growth hormone responses to L-dopa in
depressed patients.
Science 178, 1304-1305 (19727)
175. SANDBERG, H., ROMAN, L., ZAVODNICK, J. and N. KUPERS:
The effect if smoking an serum tomatotrypsin,
immunoreactive insulin and blood glucose levels
of young adult males.
J. Pharmacol.exp.Ther. 184, 787-791 (1973)
176. SCHALCH, D.:
The influencia of physical stress and exercises
in growth hormone and insulin secretion in man.
J.Lab.Clin.Med. 69, 256-269 (1967)
177. SCHALLY, A.V., MÜLLER, E.E. and SAWANO, S.:
Effect of porcine growth hormone releasing factor
on the release and synthesis of growth hormone in
vitro.
Endocrinology 82, 271-276 (1968)
178. SCHALLY, A.V., BABY, Y., NAIR, R.M.G. and C.D. BENNETT:
The amino acid sequence of a peptide with
growth hormone releasing activity isolated
from porcine hypothalamus.
J.Biol.Chem. 246, 6647-6650 (1971)
179. SCHALLY, A.V., ARIMURA, A. and A.J. KASTIN:
Hypothalamic regulatory hormones.
Science 179, 341-350 (1973a)
180. SCHANBERG, S., STONE, R., KIRSCHNER, N., GANNELS, J.C.
and R.R. ROBINSON:
Pharmacologist 15, 872 (1973)
181. SCHECKEL, C.L., BOFF, E. and L.M. LAZERY:
Hyperactive states relatied to the metabolism
of norepinephrine and similiar biochemicals.
Ann. N.Y., Acad.Sci. 159, 939 (1969)

182. SCHILDKRAUT, J.J.:
The catecholamine hypothesis of affective disorders: a view of supporting evidence.
Amer.J.Psychiat. 122, 509 (1965)
183. SCHILDKRUT R., CHANDRA, O., OSSWALD, M., RÜTHER, E.,
BAARFÜSSER, B. und N. MATUSSEK:
Growth Hormone Release during Sleep and with
Thermal Stimulation in Depressed Patients.
Neuropsychobiology 1, 70-79 (1975)
184. SCRIBA und LANDGRAF:
Persönliche Mitteilung 1978
185. SHOPSIN, B., FREEDMAN, L.S., GOLDSTEIN, M., GERSHON, S.:
Serum dopamine- β -hydroxylase activity and affective
states.
Psychopharmacologia (Berl.) 27, 11-16 (1972)
186. SHOKEIR, M.H.:
Investigation on Huntingtons 's disease:
III. Biochemical observations, a possibly
predictive test?
Clin.Gen. 7, 354-360 (1975)
187. SIMS, E.A., GOLDNER, R.G., GLUCK, C.M., HORTON, E.S.,
KALIHER, T.G. und D.W. ROE:
Trans.Assoc.Am.Phys. 81, 153 (1968)
188. SPITZ, J., CONEN, B. and RABINOWITZ, D.:
Growth hormone release in man revised:
Spontaneous vs. stimulus initiated tides.
In: Growth and Growth Hormone, edited by A.
BECILE und E.E. MÜLLER, pp. 371-387.
Excerpta Medica, Amsterdam - 1972
189. STONE, R.A., KIRSHNER, N., GUNNELS. J.C. et al.:
Change of plasma dopamine- β -hydroxylase activity
and other plasma constituents during the cold
pressor test.
Life Sci. 14, 1797-1805 (1974)
190. STRAUCH, G., MODIGLIANI, E., BRIVIAIRE, H.:
Growth hormone response to arginine in
normal and hyperthyroid females under
propanolol.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 29, 606-608 (1968)
191. STRÖMBOM, U.:
On the functional role of pre- and postsynaptic
catecholamine receptors in brain.
Acta Physiologica Scand. Suppl. 431, Göteborg 1975
192. SUTTON, J. and L. LAZARUS:
Growth hormone in exercise: Comparison of
physiological and pharmacological stimuli.
J.Appl. Physiol. Vol. 41, Nr. 4 (1976)

193. SUTTON, J.R., YOUNG, J.D., LAZARUS, L., HICHIE, J.B. and J. MAKSVYTIS:
The hormonal response to physical exercise.
Australian Ann.Med. 18, 84-90 (1969)
194. TAGLIAMONTE, A., TAGLIAMONTE, P., PEREZ-CRUET, J., STERN, S. and G.L. GESSA:
J. Pharmacol.Exp.Ther. 177, 475 (1971)
195. TAKAHASHI, Y., KIPRUS, D.M., DAUGHADAY, H.W.:
Growth hormone secretion during sleep.
J.Clin.Invest. 47, 2079-2090 (1968)
196. TAKAHASHI, K., TAKAHASHI, S., HONDA, Y. et al.:
Secretion of human growth hormone during insulin coma and electroshock therapies.
Folia Psych.Neurolog.Japan 21, 87-105 (1967)
197. TERRY, L.C., WILLOUGHBY, J.O., BRAZEAU, P. and J.B. MARTIN:
Antiserum to Somatostatin prevents stress-induced Inhibition of Growth Hormone Secretion in the Rat.
Science Vol. 192, 565-566 (1976)
198. TOIVOLA, P.T.K., GALE, C.C., GOODNER, C.J. et al.:
Central alpha-adenergetic regulation of growth hormone and insulin.
Hormones 3, 193-213 (1972)
199. TOLIS, G., KOVACS, L., MARTIN, J.B. and H.G. FRIESEN:
Dynamic evaluation of growth hormone (GH) and prolactin secretion in active acromegaly with and low GH output.
200. TSUSHIMA, T., MATSUZAKI, F. and M. Irie:
Effect of heparin administration on plasma growth-hormone concentrations.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 133, 1084 (1970)
201. VALE, W., RIVIER, C., PALKOVITS, M., SAAVEDNA, J.M. and S.M. BROWNSTEIN:
Ubiquitous brain distribution of inhibitors of adenohipophysial secretion.
Endocrinology 94, A 145 (1974a)
202. VANE, J.R.:
The actions of symphatomimetic amines on tryptamine receptors.
In: J.R. VANE, G.E.W. WOLSTENHOLME and M.O. CONNA (Eds.): Adrenergic Mechanisms pp. 356-372
Churchill, London (1960)
203. VAZQUEZ, A.J. and G. KRIP:
Evidence for an inhibitory role for acetylcholine, catecholamines and serotonin on the cerebral cortex.
In: H.C. SABELLI (Ed.): Chemical Modulation of Brain Function, pp. 137-159; Raven Press, New York (1973)

204. VIVEROS, O.H., ARQUEROS, L. and N. KIRSCHNER:
Release of catecholamines and dopamine- β -hydroxylase
from the adrenal medulla.
Life Sci. 7, 609 (1968)
205. WARTER, J.M., COQUILLAT, G., KRUTZ, D.:
Human circulating dopamine- β -hydroxylase
and epilepsy.
Psychopharmacologia 41, 75-79 (1975)
206. WEINSHILBOUM, R.M., RAYMOND, F.A., ELVEBOCK, L.R. and
W.H. WEIDMAN:
In: Frontiers in Catecholamine Research.
Editors: E. USDIN and S.H. SNYDER,
Pergamon Press, New York (1973a)
207. WEINSHILBOUM, R., AXELROD, J.:
Serum dopamine- β -hydroxylase activity.
Circ.Res. 28, 307-314 (1971)
208. WEINSHILBOUM, R.M., RAYMOND, F.A., ELVEBACK, L.R. et al.:
Serum dopamine- β -hydroxylase activity:
Sibling-sibling correlation.
Science 181, 943-945 (1975)
209. WERNER, W., REY, H.G., WIELINGER:
Bestimmung der Blutglucose nach der GOD-Perid-
Methode.
Z.analyt.Chem. 252, 224 (1970)
210. WETTERBERG, L., GUSTAVSON, K.H., BACHSTROM, M., ROSS, S.B.
and O. FRODEN:
Clin.Genet. 3, 152 (1972)
211. WETTERBERG, L., ABERG, H., ROSS, S.B. et al.:
Plasma dopamine- β -hydroxylase activity in
hypertension and various neuropsychiatric
disorders.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 30, 283-289 (1972)
212. WOOTEN, G.F. and P.V. CARDON:
Plasma dopamine- β -hydroxylase activity.
Elevation in man during cold pressor test
and exercise.
Arch.Neurol. 28, 103-106 (1973)
213. WURTMANN, R.J.:
Brain monoamines and endocrine function.
Neurosci.Res.Program Bull. 9, 172-297 (1971)
214. ZERSSEN, D.V.:
Die Beschwerden-Liste als Test.
Therapiewoche 21, 1908-1914 (1971)
215. ZERSSEN, D.V., KOELLER, D.M. und E.R. REY:
Die Befindlichkeits-Skala (B-S) - ein einfaches
Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeits-
störungen, insbesondere im Rahmen von Längs-
schnitt-Untersuchungen.
Arzneimittel-Firsch. 20, 915-918 (1970)

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen wurden in der Zeit von April 1976 bis Oktober 1977 in der Abteilung für Neurochemie in der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt (Vorstand der Abteilung für Neurochemie: Prof. Dr. N. Matussek).

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Hanns Hippus danken, daß ich die vorliegenden Untersuchungen in seiner Klinik durchführen konnte.

Mein Dank gilt vor allem Herrn Prof. Dr. Norbert Matussek für seine Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

1950, 26.07 in Werdohl geboren
Eltern: Hans Schröder
Leni Schröder, geb. Büxenstein

1957 - 1961 Grundschule Werdohl

1961 - 1969 Städt. Neuspr. Gymnasium Altena

1969 - 1972 Vorklinik Ruhr-Universität Bochum

1972 - 1973 Klinikum der Gesamthochschule Essen

1973 - 1975 Klinikum rechts der Isar München,
Staatsexamen 1975

1976 - 1978 Medizinalassistent an der Nervenklinik
der Universität München, im St. Josefs-
Hospital Olsberg sowie Städt. Kranken-
haus München-Schwabing.

1978 Approbation als Arzt.

1978 Assistenzarzt auf der chirurgischen Ab-
teilung des Kreiskrankenhauses Heide.

seit 1978 Schiffsarzt bei der Bundesmarine

